

Facultad de Medicina  
Departamento de Farmacología y Pediatría



## TESIS DOCTORAL

# Impacto de la retirada de la vacuna de varicela en los casos atendidos en un hospital de tercer nivel

Antonio José Conejo Fernández

### Directores

Dr. David Moreno Pérez  
Dr. Francisco Jesús García Martín

Noviembre 2015



**Publicaciones y  
Divulgación Científica**

AUTOR: Antonio José Conejo Fernández

 <http://orcid.org/0000-0002-6412-1149>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

El Dr. David Moreno Pérez, médico adjunto de la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga, Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga y profesor asociado del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga, y el Dr. Francisco Jesús García Martín, Jefe del Servicio de Pediatría de los Hospitales Vithas Parque San Antonio y Vithas Xanit Internacional y Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “**Impacto de la retirada de la vacuna de varicela en los casos atendidos en un hospital de tercer nivel**”, que constituye la Memoria que presenta el Licenciado Antonio José Conejo Fernández para optar al grado de Doctor, ha sido realizado en el Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga bajo nuestra dirección. Asimismo, en el marco del proceso de evaluación requerido, autorizamos la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Para que consta a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Málaga, a 10 de noviembre de 2015.

Dr. David Moreno Pérez

Dr. Francisco Jesús García Martín

## **TESIS DOCTORAL**

Impacto de la retirada de la vacuna de varicela en los casos atendidos en un hospital de tercer nivel.

## **DOCTORANDO**

Antonio José Conejo Fernández

## **DIRECTORES**

### **Dr. David Moreno Pérez**

Doctor en Medicina. Profesor asociado Universidad de Málaga. Médico adjunto de la UGC de Pediatría del Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga. Coordinador del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

### **Dr. Francisco Jesús García Martín**

Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Vithas Parque San Antonio y Vithas Xanit Internacional.





## **TRIBUNAL**

### ***Presidente***

#### **Dra. María José Mellado Peña**

Doctora en Medicina. Jefa de Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas del Hospital Universitario Infantil La Paz – Hospital Carlos III. Profesora asociada de la Universidad Autónoma de Madrid.

### ***Secretaria***

#### **Dra. Juana María Ledesma Albarrán**

Doctora en Medicina. Pediatra de Atención Primaria, Centro de Salud de Las Delicias, Málaga. Profesora asociada de la Universidad de Málaga.

### ***Vocales***

#### **Dra. Silvia Oliva Rodríguez-Pastor**

Doctora en Medicina. Médico adjunto de la UGC de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas del Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga. Profesora asociada de la Universidad de Málaga.

#### **Dr. Francisco José Álvarez García**

Doctor en Medicina. Pediatra de Atención Primaria, Centro de Salud de La Llanera, Asturias. Profesor asociado de la Universidad de Oviedo. Secretario del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

#### **Dra. María Luisa Navarro Gómez**

Doctora en Medicina. Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Profesora asociada de la Universidad Complutense de Madrid. Presidenta de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica.

### ***Suplentes***

#### **Dra. Patricia García Soler**

Doctora en Medicina. Médico adjunto de la UGC de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas del Hospital Regional Universitario de Málaga. Profesora asociada de la Universidad de Málaga.

#### **Dra. Mercedes Rivera Cuello**

Doctora en Medicina. Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de La Axarquía.

*A Patricia y Pablo*



# Agradecimientos



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dr. David Moreno Pérez, mi director, maestro, ejemplo y amigo. Pocas veces es más cierto el tópico de “sin él, esto no hubiese sido posible”. Gracias por seguir contando conmigo.

Al Dr. Francisco Jesús García Martín, por su guía, apoyo y confianza en mí desde el principio.

Al profesor y Dr. Javier Pérez Frías, por su insistencia... y por decir siempre que sí a todo.

Al Dr. Guillermo Milano Manso, la Dra. Isabel Durán Hidalgo y al resto de compañeros de Urgencias Pediátricas, por su constante colaboración en la búsqueda de información y por seguir recibéndome como si no me hubiese marchado.

A Trini, sin cuya ayuda no hubiera podido terminar jamás de buscar historias clínicas.

A todos mis compañeros del Hospital Xanit (Marta, Carlos, Enrique, Nere, Curro, Manuel, Antonio, Carolina, Ángel, Gabriela...), por su comprensión y apoyo mientras yo me escondo tras el ordenador.



A mis padres, Teresa y Antonio, mis hermanos Jorge y José Carlos, y al resto de mi familia, que sigue estando ahí incluso cuando yo no puedo estar. Sois más importantes para mí de lo que creéis.

A mi otra familia, los Eduardos y el resto de compañeros, por su respeto y apoyo continuo después de tantos años, aun sin entender muy bien en qué ando metido. No sé qué sería yo sin vosotros.

A Rai, Eze, Pablo, Vicente, José, José Luis, Rodrigo, Lozano y todos aquellos amigos con los que no puedo estar todo lo que me gustaría. Gracias por vuestra infinita paciencia.

A Patricia, mi pareja, mi mitad, mi ejemplo, mi inspiración, mi principal fuente de orgullo. Gracias por tus consejos, por encargarte de la estadística, por orientarme, por permitirme, sin poder, desaparecer detrás del monitor. Sabes que te admiro profundamente. Nada hubiera sido posible sin ti. Yo no sería posible sin ti.

A Pablo, por hacer que todo lo malo se me olvide.

Siglas



## **SIGLAS**

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AEP: Asociación Española de Pediatría

AEPap: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

AEV: Asociación Española de Vacunología

AINE: antiinflamatorio no esteroideos

CAV: Comité Asesor de Vacunas

CIE-9: Codificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición

CMDB: conjunto mínimo básico de datos

CPPA: cambio porcentual promedio anual

EBHGA: estreptococo beta-hemolítico del grupo A

ECV: evento cerebrovascular

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo por inmunoadsorción  
ligado a enzimas)

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

IFA: immunofluorescence assay (inmunofluorescencia)

Ig: Inmunoglobulina

IGEV: inmunoglobulina endovenosa

INF: interferón

kb: kilobases

LCR: líquido cefalorraquídeo

PCR: reacción en cadena de la polimerasa, proteína C reactiva

PTI: púrpura trombopénica inmunomediada

RM: resonancia magnética

SNC: sistema nervioso central

TC: tomografía computerizada

Tk: tirosín kinasa

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

UFP: unidades formadoras de placas

UGC: Unidad de Gestión Clínica

VHS: virus herpes simple

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VVZ: virus varicela-zóster

# Índice



	Página
1. Introducción.....	1
1.1. Virus varicela zóster.....	3
1.1.1. Taxonomía.....	3
1.1.2. Propiedades físicas y moleculares.....	3
1.1.3. Historia del VVZ y la varicela.....	5
1.2. Patogenia y formas de contagio.....	17
1.2.1. Primoinfección por el VVZ: Varicela.....	17
1.2.2. Reactivación del VVZ: Herpes zóster.....	20
1.2.3. Síndrome de varicela congénita.....	21
1.3. Epidemiología.....	23
1.3.1. Carga de la enfermedad.....	23
1.3.1.1. A nivel mundial.....	23
1.3.1.2. En Europa.....	25
1.3.1.3. En España.....	28
1.3.2. Pacientes en situación de riesgo.....	32
1.3.2.1. Pacientes inmunodeprimidos.....	32
1.3.2.2. Embarazadas.....	33
1.4. Manifestaciones clínicas.....	35
1.4.1. Manifestaciones clínicas principales.....	35
1.4.2. Complicaciones.....	36
1.4.2.1. Sobreinfecciones cutáneas.....	37
1.4.2.2. Complicaciones neurológicas.....	38
1.4.2.3. Complicaciones respiratorias.....	44
1.4.2.4. Complicaciones hematológicas.....	44
1.4.2.5. Síndrome de Reye.....	45
1.4.2.6. Otras complicaciones.....	46
1.4.3. Pacientes en situación de riesgo.....	46
1.4.3.1. Pacientes inmunodeprimidos.....	46
1.4.3.2. Varicela durante el embarazo.....	47
1.4.3.3. Varicela congénita.....	48
1.4.3.4. Síndrome de varicela congénita.....	50
1.5. Tratamiento.....	53
1.5.1. Tratamiento sintomático y de sostén.....	53
1.5.2. Aciclovir y valaciclovir.....	53
1.5.2.1. Mecanismo de acción.....	54



1.5.2.2. Espectro de acción.....	54
1.5.2.3. Farmacocinética.....	55
1.5.2.4. Resistencias.....	55
1.5.2.5. Efectos adversos.....	56
1.5.2.6. Indicaciones.....	57
1.5.2.7. Tratamiento de la embarazada.....	59
1.5.2.8. Varicela neonatal y congénita.....	60
1.5.2.9. Síndrome de varicela congénita.....	61
1.6. Profilaxis post-exposición.....	63
1.6.1. Vacuna de la varicela.....	63
1.6.2. Inmunoglobulina endovenosa.....	63
1.6.3. Aciclovir.....	66
1.7. Vacunación frente al VVZ.....	67
1.7.1. Recuerdo histórico breve.....	67
1.7.2. Tipos de vacuna.....	68
1.7.3. Vías de administración.....	70
1.7.4. Administración con otras vacunas y productos biológicos.....	70
1.7.5. Eficacia.....	72
1.7.6. Efectividad.....	74
1.7.7. Seguridad.....	76
1.7.8. Coste-efectividad.....	78
1.7.9. Situación actual de la vacuna.....	81
1.7.9.1. A nivel mundial.....	81
1.7.9.2. En Europa.....	84
1.7.9.3. En España.....	85
2. Objetivos.....	89
2.1. Hipótesis.....	91
2.2. Objetivo general.....	93
2.3. Objetivos específicos.....	95
3. Material y métodos.....	97
3.1. Descripción del estudio.....	99
3.1.1. Tipo de estudio.....	99
3.1.2. Ámbito del estudio.....	99
3.1.3. Extensión temporal.....	99
3.1.4. Población de estudio.....	99

3.1.4.1. Urgencias Pediátricas.....	99
3.1.4.2. Planta de hospitalización y Cuidados Críticos Pediátricos.....	100
3.2. Fuentes de información.....	101
3.2.1. Pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas.....	101
3.2.2. Pacientes ingresados en planta de hospitalización pediátrica.....	102
3.2.3. Pacientes ingresados en UCIP.....	103
3.2.4. Población pediátrica de Málaga.....	103
3.2.5. Cobertura vacunal y población susceptible a la varicela en la provincia de Málaga.....	104
3.3. Variables de estudio.....	105
3.3.1. Pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas .....	105
3.3.1.1. Edad.....	105
3.3.1.2. Fecha de consulta.....	105
3.3.2. Pacientes hospitalizados.....	105
3.3.2.1. Variables epidemiológicas.....	105
3.3.2.2. Número de dosis recibidas de vacuna frente a la varicela.....	106
3.3.2.3. Diagnósticos al alta.....	106
3.3.2.4. Datos analíticos.....	106
3.3.2.5. Tratamiento recibido.....	107
3.4. Análisis estadístico.....	109
3.4.1. Análisis descriptivo.....	109
3.4.2. Análisis comparativo.....	109
3.4.3. Programa estadístico.....	110
4. Resultados.....	111
4.1. Paciente con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas.....	113
4.1.1. Asistencia a Urgencias Pediátricas.....	113
4.1.2. Consultas por varicela atendidas en Urgencias Pediátricas.....	114
4.1.3. Distribución anual de las consultas.....	115
4.1.4. Distribución mensual de las consultas.....	118
4.1.5. Edad.....	121
4.2. Pacientes hospitalizados con varicela.....	135
4.2.1. Procedencia de los datos.....	136

4.2.2. Pacientes ingresados a consecuencia de complicaciones de la varicela o circunstancias relacionadas con la varicela.....	137
4.2.2.1. Número de hospitalizaciones y porcentaje de ingresos.....	137
4.2.2.2. Sexo.....	138
4.2.2.3. Edad.....	138
4.2.2.4. Distribución anual de los ingresos.....	145
4.2.2.5. Distribución mensual de los ingresos.....	149
4.2.2.6. Raza.....	151
4.2.2.7. Estancia hospitalaria.....	151
4.2.2.8. Antecedente de vacunación.....	153
4.2.2.9. Factores de riesgo.....	153
4.2.2.10. Diagnóstico al ingreso.....	154
4.2.2.10.1. Sobreinfección bacteriana.....	157
4.2.2.10.2. Convulsiones.....	162
4.2.2.10.3. Neumonía de características virales.....	162
4.2.2.10.4. Varicela neonatal.....	163
4.2.2.10.5. Shock tóxico.....	164
4.2.2.10.6. Púrpura trombopénica inmunomediada.....	165
4.2.2.10.7. Encefalitis post-varicela.....	165
4.2.2.10.8. Síndrome de varicela congénita.....	166
4.2.2.11. Tratamiento recibido.....	168
4.2.2.11.1. Tratamiento de sostén.....	168
4.2.2.11.2. Aciclovir.....	168
4.2.2.11.3. Antibioticoterapia.....	172
4.2.2.12. Fallecimientos.....	172
4.2.2.13. Secuelas.....	172
4.2.3. Pacientes ingresados con varicela intercurrente.....	173
4.2.3.1. Edad.....	173
4.2.3.2. Distribución temporal de los ingresos.....	173
4.2.3.3. Estancia en planta.....	173

4.2.3.4. Motivo de ingreso.....	173
4.2.3.5. Día de inicio del exantema.....	174
4.2.4. Pacientes diagnosticados de varicela nosocomial.....	175
4.3. Cobertura vacunal frente a la varicela y población susceptible a la varicela en la provincia de Málaga.....	177
4.3.1. Estimación de la población vacunada frente a la varicela en la provincia de Málaga en niños de hasta 12 años de edad.....	177
4.3.2. Estimación de la población de hasta 12 años susceptible a la varicela en la provincia de Málaga.....	183
4.3.3. Relación entre la retirada de la vacuna frente a la varicela de las farmacias comunitarias y los pacientes atendidos por varicela o sus complicaciones en el Hospital Materno-Infantil de Málaga.....	186
4.3.3.1. Urgencias Pediátricas.....	186
4.3.3.2. Pacientes ingresados con varicela.....	188
5. Discusión.....	191
5.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas.....	193
5.1.1. Asistencia a Urgencias Pediátricas.....	193
5.1.2. Consultas por varicela atendidas en Urgencias Pediátricas.....	194
5.1.3. Distribución anual de las consultas.....	195
5.1.4. Distribución mensual de las consultas.....	200
5.1.5. Edad.....	200
5.2. Pacientes hospitalizados con varicela.....	203
5.2.1. Procedencia de los datos.....	203
5.2.2. Pacientes ingresados a consecuencia de complicaciones de la varicela o circunstancias relacionadas con la varicela.....	204
5.2.2.1. Número de hospitalizaciones y porcentaje de ingresos.....	204
5.2.2.2. Sexo.....	205
5.2.2.3. Edad.....	206
5.2.2.4. Distribución anual de los ingresos.....	206
5.2.2.5. Distribución mensual de los ingresos.....	209

5.2.2.6. Raza.....	209
5.2.2.7. Estancia hospitalaria.....	210
5.2.2.8. Antecedente de vacunación.....	210
5.2.2.9. Factores de riesgo.....	212
5.2.2.10. Diagnóstico al ingreso .....	212
5.2.2.10.1. Sobreinfección bacteriana.....	213
5.2.2.10.2. Convulsiones.....	214
5.2.2.10.3. Neumonía de características virales.....	215
5.2.2.10.4. Varicela neonatal.....	216
5.2.2.10.5. Shock tóxico.....	216
5.2.2.10.6. Púrpura trombocitopénica inmunomediada.....	216
5.2.2.10.7. Encefalitis post-varicela.....	217
5.2.2.10.8. Síndrome de varicela congénita.	218
5.2.2.11. Tratamiento recibido.....	218
5.2.2.11.1. Aciclovir.....	218
5.2.2.11.2. Antibioticoterapia.....	219
5.2.2.12. Fallecimientos.....	220
5.2.2.13. Secuelas.....	222
5.2.3. Pacientes ingresados por varicela intercurrente.....	223
5.2.4. Pacientes diagnosticados de varicela nosocomial.....	223
5.3. Cobertura vacunal frente a varicela y población susceptible a varicela en la provincia de Málaga.....	225
5.4. Limitaciones del estudio.....	227
5.4.1. Sesgo de selección.....	227
5.4.2. Sesgo de clasificación.....	228
5.4.3. Otras limitaciones.....	229
6. Conclusiones.....	231
7. Bibliografía.....	235

# 1. Introducción



## 1.1. VIRUS VARICELA ZÓSTER (VVZ)

### 1.1.1. Taxonomía<sup>1</sup>

El VVZ pertenece a la subfamilia Alphaherpesviridae (virus herpes simple – like), que junto a Betaherpesviridae (citomegalovirus – like) y Gammaherpesviridae (virus asociados a linfocitos) constituyen la familia Herpesviridae.

La subfamilia Alphaherpesviridae, a su vez, consta del genus Simplexvirus, donde se incluyen los virus herpes simplex 1 y 2 y el herpesvirus humano 8, y el genus Varicellovirus, cuyo único componente es el VVZ.

Los ocho virus patógenos para el ser humano de la familia Herpesviridae quedan reflejados en la tabla 1.

Tabla 1. Familia Herpesviridae		
Subfamilia	Genus	Virus
Alphaherpesviridae	Simplexvirus	Virus herpes simplex 1
		Virus herpes simplex 2
		Herpesvirus humano 8
	Varicellovirus	Virus varicela zóster
Betaherpesviridae	Cytomegalovirus	Citomegalovirus
	Roseolovirus	Herpesvirus humano 6
		Herpesvirus humano 7
Gammaherpesviridae	Lymphocryptovirus	Virus de Epstein-Barr

### 1.1.2. Propiedades físicas y moleculares

Todos los componentes de la familia Herpesviridae presentan un diámetro de entre 150 y 200 nm y comparten una estructura similar. El virión está compuesto por una doble cadena lineal de ADN de entre 120 y 230 kb que codifica en el caso del VVZ más de 70 proteínas ubicadas dentro de una nucleocápside icosaédrica formada por 162 capsómeros. Alrededor de ésta se dispone una capa de material amorfo asimétricamente distribuido denominado



tegumento, rico en enzimas virales de importante papel biológico. Toda la estructura queda finalmente rodeada por una envoltura lipídica en la que se embeben múltiples glucoproteínas virales que protruyen hacia el exterior. Morfológicamente, el VVZ es indistinguible del VHS-1, prototipo de la familia *Alphaviridae*<sup>1,2</sup>.

La propiedad biológica más importante de los miembros de esta familia es su habilidad para entrar en estado latente y persistir de por vida en el huésped tras la primoinfección. La localización del virus durante este estado latente varía de una subfamilia a otra. En el caso de la familia *Alphaherpeviridae*, son los ganglios sensitivos y, concretamente, aunque no exclusivamente, a nivel dorsal en el caso del VVZ. Tras la infección, y durante el estado latente, el genoma viral adquiere morfología circular dentro de la célula huésped, aunque vuelve adquirir morfología lineal con cada reactivación. Cada ciclo de replicación viral tiene como resultado la destrucción de la célula huésped. Este ciclo vital implica en la clínica que el paciente infectado tenga riesgo de por vida de desarrollar reactivaciones virales ante distintas circunstancias que impliquen un mayor o menor grado de inmunosupresión<sup>2</sup>.

La hipótesis de que el VVZ puede permanecer latente en los ganglios sensoriales tras la primoinfección fue propuesta por primera vez por Head y Campbell, quienes tuvieron en cuenta para la elaboración de su teoría tanto la distribución metamérica del zóster como la presencia de lesiones similares a las de la varicela en las regiones afectas. Los datos serológicos también indicaban que la varicela y el zóster eran producidos por el mismo virus, pero no fue hasta el análisis de las endonucleasas de restricción del ADN a partir de las lesiones de varicela y zóster en un mismo individuo hasta que se confirmó

que el VVZ era el responsable de ambas entidades, como se verá en el apartado siguiente<sup>2</sup>.

Como ya se ha comentado, el ADN del virus latente adquiere forma circular o concatamérica. Se presenta con una frecuencia de dos a 9 copias en el 1-7 % de las neuronas, lo que representa una carga viral aproximada de 30 a 3500 copias del ADN del VVZ por cada 100 ng del total del ADN ganglionar. Esta elevada variabilidad en cuanto a la cantidad de copias de ADN viral podría tener correlación con la gravedad de la primoinfección. Por ejemplo, durante la fase activa de la varicela, la carga de ADN de VVZ en sangre oscila entre 200 y 500 copias por cada 15000 células mononucleares en sangre periférica, de 100 a 1000 copias por mililitro de sangre total y de 100 a más de 10000 copias por ml de suero. Además, conforme van pasando décadas desde la primoinfección, la cantidad de virus latentes en los ganglios probablemente se vea afectada por la exposición de los adultos a los niños con varicela, otros adultos con zóster o incluso por reactivaciones subclínicas del VVZ<sup>2</sup>.

### **1.1.3. Historia del VVZ y la varicela<sup>3</sup>**

Aunque parece haber constancia de que el VVZ siempre existió y ha evolucionado junto al hombre, hace menos de 100 años que se empezaron a conocer de forma detallada sus formas de presentación y apenas 40 años que se desarrolló la primera vacuna para combatirlo.

#### **1.1.3.1. Prehistoria**

Los primeros Herpesvirus ancestrales de los que se tiene noticia se remontan al periodo Jurásico, hace unos 210 millones de años, en pleno

apogeo de los dinosaurios. Los análisis de filogenética molecular indican que el progenitor de los VVZ aparece durante el Paleoceno, hace 65 millones de años, cuando proliferaron los primeros mamíferos.

Desde entonces, los VVZ desarrollaron su modelo bifásico de supervivencia como varicela (infección primaria) o zóster (reactivación). En tiempos prehistóricos, el virus aseguraba su supervivencia en pequeños núcleos de población mediante su forma zóster, desarrollada por los adultos para transmitirla luego a niños que no habían contraído previamente la varicela. El crecimiento demográfico y el inicio de los grandes asentamientos urbanos cambiaron el mecanismo de propagación del VVZ, que pasó a ser en forma de varicela transmitida de niños a niños que vivían en proximidad. Este mecanismo persiste todavía en la actualidad.

#### *1.1.3.2. Primeras descripciones de la enfermedad*

La antigua Babilonia reflejó en textos cuneiformes una lesión que los acadios llamaban *bubútu*. Era su manera de llamar a las vesículas en la piel. Los síntomas y signos de la enfermedad con lesiones *bubútu* eran una erupción cutánea que se propagaba llegando a la cavidad oral y la cara, contagiosa, frecuente en jóvenes, pero que también afectaba a adultos de ambos sexos. La lesión en la piel podía ser vesicular, pustular o hemorrágica y el pronóstico llegaba a ser fatal en algunos casos. El signo patognomónico era la aparición de vesículas en la piel.

Hay muchas enfermedades exantemáticas que cursan con vesículas en algún estadio de su historia natural, entre ellas la sífilis, viruela o varicela. Aunque los textos acadios no ayudan a distinguir entre ellas, parece claro que

los médicos de la época (siglo XVII a.C. y posteriores) conocían y se intercambiaban información sobre ellas.

Es probable que la varicela, confundida en ocasiones con la viruela o el alastrim (forma menor de viruela) y más difícil de diagnosticar, produjo epidemias en la población infantil del Asia Menor, Egipto y Mesopotamia. Mientras, griegos y romanos describieron el zóster.

Hasta fechas no muy lejanas, las distintas descripciones de la varicela la consideraban como una forma clínica menor de la viruela. El primer documento del que se tiene constancia en la que se señala como una entidad propia y diferente de la viruela es una cita referida a los médicos italianos del siglo XVI Vidus Vidius e Ingratus, donde la nombran *crystalli* o *revaglione*<sup>3,4</sup>.

Aunque Morton (1694) fuera el primero en citarla junto con Fuller (1730) como *chickenpox* y se atribuya a Vogel (1764) llamarla varicela (*varicella*), se trataba más de vocablos que de descripciones. Su verdadera entrada en escena se produce cuando William Heberden en 1767 lee un texto en el Colegio de Médicos de Londres en el que indica que “la varicela (*chickenpox*), también llamada viruela de los cerdos (*swinepox*), es una enfermedad benigna, todavía importante en relación con la viruela, con la cual fue mucho tiempo confundida, ya que hay quienes tienen la falsa creencia que si se padece la varicela estarán inmunes frente a la viruela”.

Heberden diferencia claramente por fin el curso clínico de la varicela, que él llamó *variolae pusillae*. Afirmó que los que presentan varicela “no son capaces de tenerla otra vez” y llegó a describir un intento de transmitir la enfermedad a una persona inmune. Poco después, Heim y Trousseau también hicieron hincapié sobre la especificidad de esta entidad y su opinión fue

admitida de forma casi universal. En 1789, William Cullen, uno de los médicos más influyentes del XVIII, le dedica un capítulo en su libro “Elementos de medicina práctica”, que titula “De la varicela volante o cristalina”.

#### *1.1.3.4. Diferenciación de la viruela*

A mitad del siglo XIX hubo quien todavía defendía la unidad etiológica entre viruela y varicela, como los vieneses Hebra y Kaposi. Talamón, un autor francés, sostenía que “varicela vacuna, varoloide y viruela no serían más que las formas diferentes de una misma enfermedad, los efectos de un mismo virus o microorganismo modificado atenuado o exaltado, por pasos sucesivos del animal al hombre y del hombre al animal”. Este concepto unitario se abandonó al observar que la viruela no confiere inmunidad contra la varicela, y viceversa, destacándose también que la vacunación antivariólica inmuniza contra la viruela, pero no contra la varicela. Sin embargo, todavía en pleno siglo XX, había defensores de la teoría unitaria (Sahlí, 1926), que finalmente quedó sepultada.

La separación de la viruela como entidad clínica debía acompañarse obviamente de la identificación del germen causal específico.

En 1875, Steiner había demostrado que la varicela está causada por un agente infeccioso mediante la transmisión de la enfermedad a niños por inoculación de muestras de fluido de vesículas procedentes de pacientes con varicela. Pero la naturaleza del agente permanecía aún desconocida.

Esto cambió por fin tras los estudios de Tyzzer en 1904 sobre una epidemia de varicela en la prisión de Bilibid (Filipinas). Allí comprobó que muchos de sus pacientes con varicela tenían cicatrices producidas por la

viruela o marcas debidas a la vacunación contra ésta. Entonces escribió que “si las dos enfermedades son idénticas como dice Hebra, es difícil explicar por qué después de haber pasado o estar vacunado de viruela no estás protegido frente a una forma suave de varicela”.

Sabiendo que la viruela produce lesiones en los monos y en las córneas de los conejos, Tyzzer inoculó con fluido de vesículas de varicela a algunos monos y conejos. Al analizar muestras de las lesiones de estos casos, en 1906 concluyó que “el carácter negativo de estas inoculaciones indica claramente que la enfermedad es distinta de la viruela”.

También observó que, aunque la varicela estaba considerada como una enfermedad infantil, la epidemia en Filipinas se había producido en adultos. Fue el primer informe que reconocía la ocurrencia de varicela en adultos en zonas tropicales y que justificó por razones de “raza, clima y confinamiento en una prisión”. Tyzzer tomó una serie de biopsias cutáneas de las lesiones de once casos de varicela. Él mismo publicó fotografías tomadas con cámara lúcida de los típicos cambios celulares.

A partir de sus estudios, Tyzzer recomendaba efectuar el diagnóstico diferencial de casos de varicela y viruela con un examen microscópico de las lesiones cutáneas. Así quedó descrito en 1906 el procedimiento que ahora se conoce como test de Tzanck.

#### *1.1.3.5. Identificación del origen viral de la varicela y de su relación con el herpes zóster*

Con las bases establecidas en el apartado anterior, Goodspasture inició en 1921 una serie de experimentos con animales para demostrar que las

inclusiones intranucleares son una característica de la infección por herpesvirus, asumiendo por analogía que la varicela estaba causada por un virus<sup>4</sup>.

Sin embargo, una vez ya desvinculada de la viruela, se la empezó a asociar con otra enfermedad: el herpes zóster. En 1888 el médico vienés Janos von Bókay fue probablemente el primero en sugerir la relación entre ambas enfermedades, informando sobre la evidencia científica que la exposición doméstica o familiar a casos de herpes zóster aumenta la frecuencia de casos de varicela en niños susceptibles.

La descripción de la transmisibilidad de la varicela como agente infeccioso se debe a Kundratitz en 1925. Observó que el fluido de la vesícula de un niño con varicela, cuando se aplica mediante escarificación en la piel de otro niño sin historia previa de varicela, puede producirle una erupción cutánea varicela bien de manera local, bien generalizada. Kundratitz también demostró que el fluido de vesícula de pacientes con zóster produce varicela cuando se inocula a niños susceptibles y que éstos pueden transmitir posteriormente la varicela a contactos no inoculados. Concluyó que las dos enfermedades tiene una etiología común<sup>5,6</sup>.

En 1926 Rivers anotó la presencia de inclusiones intranucleares en testículos de monos inyectados con tejido humano de lesiones de varicela. Durante muchos años este fue el único informe de transmisión del agente etiológico a un animal experimental. Los estudios microbiológicos posteriores de Amies (1933) o Nagler y Rake (1948) añadieron más luz al carácter vírico de la enfermedad.

Fue Ruska, en 1943, el primero que visualiza por medio de microscopía electrónica el virus de la varicela. En 1948 se demostró que las partículas virales de varicela y zóster eran idénticas en forma y apariencia por microscopía electrónica y que podían aglutinarse por suero de un convaleciente que hubiera experimentado cualquiera de las dos. A pesar de estos hallazgos, a finales de 1949 la opinión más generalizada era que había dos formas diferentes de varicela: una producida por el zóster y otra por la varicela misma. Para deshermanarse del zóster, la varicela tuvo que esperar todavía 3 años.

Cualquier controversia sobre si se trataba o no del mismo virus fue zanjada en 1952 con el aislamiento del virus de la varicela por parte de Weller y Stoddard. Un mismo virus, el VVZ, para dos enfermedades, varicela y zóster.

#### *1.1.3.6. Identificación del VVZ. Thomas Weller.*

Thomas Huckle Weller nació en Ann Arbor (Michigan, EE. UU.) el 15 de junio de 1915. Su padre, el doctor Carl Weller, era miembro del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, donde el propio Thomas cursó sus estudios. Como tantos notables hombres de ciencia, Tom Weller desarrolló desde niño una gran curiosidad científica y se convirtió en un ávido observador de la naturaleza.

Durante el período universitario, de 1932 a 1937, Weller orienta su carrera hacia la parasitología. Al acabar sus estudios decide ir a trabajar a la Facultad de Medicina de Harvard, donde entra a investigar en el Departamento de Medicina Comparada y Tropical. Allí tiene la suerte de ser dirigido por dos distinguidos parasitólogos, Tyzzer y Augustine. Los intereses de Weller se



amplían hacia todas las enfermedades infecciosas. Inicia entonces sus colaboraciones con John Enders, que trabajaba en las técnicas de cultivo de tejidos como medio para estudiar la etiología de varias enfermedades.

En sus primeros trabajos, Weller se interesa en los helmintos y parásitos del hombre, describe una nueva especie de nematodos y realiza un estudio sobre la enterobiasis.

Tras obtener en 1940 un doctorado *cum laude* en parasitología en Harvard, Weller se emplea como clínico en el Hospital Infantil de Boston. Allí conoce a Fred Robbins, que estaba interesado en la etiología de enfermedades infantiles, especialmente las causadas por virus, ya que, de algunas de ellas (varicela, sarampión, rubéola o parotiditis) todavía no se había aislado el agente causal.

Como a otros muchos investigadores, la Segunda Guerra Mundial interrumpe sus trabajos. Weller ingresa en el Cuerpo Médico del ejército y es destinado al Laboratorio Médico de las Antillas en Puerto Rico. Tras completar 32 meses en ese destino, Weller vuelve a su hospital de Boston. Allí obtiene un año después la titulación como pediatra. En 1947 se une con Enders en la organización de una nueva división de Investigación en Enfermedades Infecciosas en el Children's Medical Center. Colabora habitualmente como profesor en la Facultad de Medicina de Harvard y durante el período de 1953-1959 será director de la Comisión de Enfermedades Parasitarias en el American Armed Forces Epidemiological Board. Fue jefe de departamento en la Escuela de Salud Pública de Harvard y profesor de Medicina Tropical.

Las contribuciones de Weller al estudio de los virus resulta notable, y no son menores las aportaciones en el campo de los helmintos y protozoos. En

1947 trabajó en el virus de la parotiditis y, en 1948, inició una excelente colaboración con Enders y Robbins que les llevó a comunicar al año siguiente que el virus de la poliomielitis puede crecer en cultivos de células de origen extraneural. Para ello utilizaron la cepa Lansing del virus polio. El descubrimiento abrió un campo nuevo de investigación en los virus que podían ser cultivados en células humanas o de monos. Koprowski (1950), Salk (1954) y Sabin (1957) completaron el ciclo para la polio y elaboraron las conocidas vacunas inyectable y oral. Weller, Enders y Robbins obtienen el reconocimiento a su trabajo, que es premiado con el Premio Nobel de Medicina de 1954.

Weller trabajó en el aislamiento de los citomegalovirus, en los *Coxsackie* como causantes de epidemias y también es conocido como el primero que aisló el virus de la rubéola (en 1962, junto a Neva, y a la vez que Parkman).

Weller aisló el virus común para varicela y zóster, resolviendo un enigma que duraba años y acuñó el término virus varicela-zóster. En su artículo de 1992<sup>12</sup>, el propio Weller relata con minuciosidad el camino de esta investigación. Es una revisión sobre el conocimiento de la varicela que redacta a la edad de 77 años. Allí reconoce los méritos de Goodpasture y, sobre todo, de Tyzzer, con quien trabajó, y reclama que el epónimo “test de Tzanck” está equivocado, ya que debería atribuirse al que fue su maestro.

Cuando en 1993 recibió el Premio de la Fundación Científica de Investigación del VVZ, reveló que ese honor le resultaba más gratificante que incluso el Premio Nobel: “Aunque mi trabajo en el aislamiento y el crecimiento del virus de la polio en cultivos de tejidos sea la más significativa contribución que he hecho a la ciencia médica en términos de impacto global, me siento

más orgulloso de mis trabajos con el VVZ. Es algo que había planeado hacer y trabajé muchos años para conseguirlo”.

Profesor emérito de medicina tropical en la Escuela de Salud Pública de Harvard, Weller falleció en agosto de 2008 a los 93 años.

#### 1.1.3.7. Origen del nombre de la enfermedad

##### Varicela

El origen del término “varicela” se presta a varias interpretaciones. Hay quienes piensan que es un diminutivo irregular de *variola* (viruela) procedente del latín *varius*, “variado o moteado”. En un antiguo manual de pediatría, otro autor cita que el término fue introducido por Vogel en 1764 y que derivaba de *varus*, “grano”.

Su gran transmisibilidad o las características de sus pústulas le dieron nombres como “viruelas locas”, “viruela del viento”, “*petite verole* volante”, “viruela ovina”, “viruela del agua”, “*lechina*”, “*crystalli*”, “*revaglione*” o “peste cristal”, etc.

##### Zóster

La procedencia de este vocablo parece más clara. En griego clásico los guerreros usaban un “zóster” (un lazo como un cinturón) para asegurar su armadura, y también del latín *cingulus* (faja) derivaría el nombre común usado para “zóster” en inglés, *shingles*. Ambas palabras aluden a la propagación dermatológica de la erupción cutánea alrededor del tronco y hacia la espalda y abdomen.

## Herpes

Este nombre se atribuye a Hipócrates y procedería del griego “arrastrarse”, empleado para describir el desarrollo de las vesículas en erupción cutánea de herpes simple y zóster.

## Chickenpox

En inglés se conoce a la varicela como *chickenpox*. Las razones de esa denominación son inciertas. Este revela el papel históricamente menor de la varicela frente a otras enfermedades, especialmente la viruela. Las raíces del inglés *chickenpox* refieren a *pock* o *pockes* (bolsa o saco, de *poc* o *pocca*) que se alteraron tomando el nombre fonético de *pox* usado desde el siglo X para dar nombre a un conjunto de enfermedades diferentes, caracterizadas por presentar pústulas eruptivas en la piel. *Smallpox* o *small pock*, pequeñas pústulas, es el nombre que se da a la viruela en inglés para distinguirlo de la sífilis (*great pox*). Se cita a Richard Morton como el primero en utilizarlo en la literatura cuando, en 1694, describió al *chickenpox* como una forma leve de viruela. Parece que a finales del siglo XVII era una palabra bastante común y que *chicken* se utilizaba en el sentido de “pusilánime, gallina”.

Otro antiguo intento de explicar el nombre con otra derivación se debe a Thomas Fuller, quien en 1730 aventuró la posibilidad de que procediera de “las pequeñas manchas que deja, como si el niño hubiera sido picado por las uñas de un pollo (*chicken*)”.

En 1886, Fagge asocia el término a *chikpease*, derivado del francés *pois chiche* y del latín *cicer*. La textura y el color crema de una semilla de garbanzo son similares a una vesícula pustulosa de varicela en fase temprana de desarrollo.

Versiones en inglés antiguo anotan su procedencia de *cicen*, refiriéndose a un “corral de aves”, y también de la palabra *gican*, que significa “picar” en alusión a las molestias de las lesiones pruriginosas.

## **1.2. PATOGENIA Y FORMAS DE CONTAGIO<sup>1</sup>**

### **1.2.1. Primoinfección por el VVZ: Varicela**

La infección por el VVZ comienza con la inoculación mucosal del virus transmitido por vía respiratoria o, más raramente, a través de contacto directo con lesiones cutáneas de pacientes con varicela o herpes zóster.

Aunque los mecanismos íntimos no están del todo aclarados, existen datos que apoyan el papel central de las células dendríticas en la diseminación del VVZ tras el contagio inicial. Estas células presentadoras de antígenos son clave a la hora de generar una respuesta inmune efectiva frente a la infección viral, activando no sólo a la inmunidad innata, sino también a la inmunidad adaptativa, que originará una respuesta específica para cada germen. Los viriones inhalados entrarían en contacto con las células dendríticas presentes en los alveolos, infectándolos posteriormente. Estas células dendríticas infectadas migrarían hacia los ganglios linfáticos de drenaje, donde entrarían en contacto con los linfocitos T de memoria y les traspasarían el virus. Esta transferencia viral entre la célula dendrítica y el linfocito T de memoria no ha sido definida en detalle aún, pero se considera que pudiera ser similar a la transinfección entre ambas células que sucede en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la cual sí está ampliamente descrita. Para ello, se requeriría contacto íntimo entre las membranas de ambas células y la formación de las llamadas sinapsis virológicas, a través de las cuales se transportarían las partículas virales<sup>7</sup>.

Por analogía con otros virus murinos, se presume que el VVZ se diseminaría entonces en las células mononucleares de los ganglios linfáticos regionales, lo que lleva a una viremia primaria con infección posterior de las

células del sistema retículo-endotelial en el hígado y finalmente una viremia secundaria tardía durante la periodo de incubación que provoca en última instancia la infección cutánea.

Sin embargo, otros estudios realizados en ratones SCID-hu infectados con VVZ muestran que el virus se transporta por los linfocitos T humanos hacia los xenoinjertos cutáneos durante las primeras 24 horas. Estos experimentos indican que el VVZ alcanza la piel muy pronto tras el contagio, pero que la replicación viral es controlada por la respuesta antiviral innata, caracterizada por la producción de interferón (INF)  $\alpha/\beta$ . El periodo de 10 a 21 días de incubación observado en la clínica parece corresponder entonces al intervalo requerido por el VVZ para superar la respuesta celular epidérmica innata<sup>1,7</sup>.

La viremia por VVZ se puede aumentar entonces a causa de los linfocitos T no infectados que circulan por la piel infectada, así como por la replicación en el tejido retículo-endotelial, que también parece contribuir a esta amplificación. El VVZ es transportado de nuevo hacia las mucosas respiratorias durante las últimas fases del periodo de incubación, como se constata en la práctica por los contagios sucedidos en contactos expuestos al caso índice 24 - 48 horas antes de la aparición de las primeras lesiones cutáneas. La liberación de virus infectivos a través de secreciones respiratorias es una característica patogénica que diferencia al VVZ de otros herpesvirus humanos.

La primoinfección por VVZ genera la síntesis de inmunoglobulina (Ig) G, IgM e IgA dirigidos contra las proteínas virales. Estos anticuerpos presentan actividad neutralizante mediante la destrucción de las células infectadas a través de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Sin embargo, parece ser que la presencia de una inmunidad celular intacta es absolutamente

necesaria para que se pueda erradicar la viremia y la replicación viral en la piel por parte del huésped. Niños con agammaglobulinemia no tratada presentan generalmente varicelas no complicadas, mientras que aquéllos con inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad celular presentan una elevada mortalidad a causa de esta infección. En niños con cáncer, el fallo en el desarrollo de linfocitos T capaces de reconocer a los antígenos del VVZ se ha correlacionado con viremia persistente y alto riesgo de diseminación visceral. El papel de la inmunidad innata no específica, como la citotoxicidad medida por linfocitos NK y la inducción de producción de  $\text{INF-}\alpha$ , también parece importante en el control de la infección por el huésped. De hecho, la administración de  $\text{INF-}\alpha$  exógeno ha demostrado modificar la gravedad de la varicela en niños inmunodeprimidos.

La primoinfección por VVZ también parece general linfocitos T de memoria que, por una lado muestran actividad colaboradora y citotóxica y, por otro, permiten perpetuar la producción de anticuerpos frente al virus. Los sujetos ya inmunes también presentan una respuesta de hipersensibilidad retardada en pruebas cutáneas con a antígenos de VVZ. La persistencia de la inmunidad frente al VVZ podría mantenerse debido a reexposiciones periódicas al virus durante las epidemias anuales o por estimulación antigénica repetida a partir de reactivaciones subclínicas.



### **1.2.2. Reactivación del VVZ: Herpes zóster**

La disminución del reconocimiento de los antígenos del virus por parte de los linfocitos T probablemente es la principal responsable del elevado riesgo de herpes zóster en niños inmunocomprometidos. El corto intervalo entre la primoinfección y las siguientes reactivaciones en niños infectados por el VIH y la presencia de herpes zóster en niños pequeños tras la infección por VVZ durante la vida intrauterina o en periodo neonatal precoz probablemente refleja una pobre capacidad de activación de la inmunidad celular.

La reactivación del VVZ origina un exantema vesicular localizado que generalmente afecta a un único dermatoma delimitado por la región inervada por el correspondiente nervio sensitivo. Existen virus infectivos en las lesiones cutáneas del zóster, pero no parece que sea posible la transmisión a través de la mucosa respiratoria durante las reactivaciones del virus.

La reinfección por VVZ es muy poco frecuente. En algunas ocasiones se ven en la práctica casos sugerentes de segundos episodios de varicela, pero en la mayoría de ocasiones no se dispone de confirmación en laboratorio del supuesto primer episodio y los exantemas vesiculares durante la infancia tienen multitud de otras causas posibles. Los pacientes inmunocomprometidos que han pasado la varicela pueden tener episodios posteriores de lesiones diseminadas que pueden sugerir reinfección, pero la mayoría de esos casos representan probablemente episodios atípicos de reactivación generalizada de una infección latente no limitada a la distribución metamérica<sup>1,7</sup>.

### **1.2.3. Síndrome de varicela congénita<sup>8</sup>**

Se cree que el mecanismo fisiopatológico responsable del síndrome de varicela congénita depende más de la reactivación del VVZ intraútero de forma similar a lo que sucede durante el desarrollo del herpes zóster que de la primoinfección por el virus. El corto periodo de latencia en este caso entre la primoinfección y la reactivación se podría deber a la marcada inmadurez del sistema inmune del feto. Los datos que apoyan esta teoría se basan en el patrón de afectación cutánea por dermatomas, similar al descrito en el herpes zóster, el patrón segmentario de las malformaciones del sistema musculoesquelético y la distribución también segmentaria de las disfunciones del sistema nervioso somático y autonómico.

Dado que el VVZ permanece latente en las ganglios dorsales sensitivos y la innervación del útero depende de las raíces T10 a L4, es teóricamente posible la diseminación intrauterina del VVZ en caso de una reactivación en forma de herpes zóster durante el embarazo. Sin embargo, de los más de 300 casos publicados de episodios de herpes zóster durante el embarazo, solo se ha descrito un neonato nacido con los rasgos típicos de síndrome de varicela congénita en una gestante con un cuadro de zóster diseminado durante la semana 12 de gestación<sup>8</sup>.

- 1. Introducción
- 1.2. Patogenia y formas de contagio

## 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.3.1. Carga de la enfermedad

#### 1.3.1.1. A nivel mundial<sup>9</sup>

La mayoría de los datos que se disponen respecto a la epidemiología de la varicela a nivel mundial provienen de países de alta renta *per capita*, siendo más escasa la información relativa a países de media o baja renta. En países de clima templado de alta renta, y durante la era prevacunal, más del 90 % de las infecciones ocurrían antes de llegar a la adolescencia, quedando menos del 5 % de los adultos susceptible a la infección. En muchos países tropicales, en cambio, la adquisición de la infección sucede a edades posteriores como resultado del mayor número de personas susceptibles entre los adultos jóvenes. Las razones que justifican estas diferencias no son bien conocidas y podrían relacionarse con las características del propio VVZ, la climatología, la densidad de población y el riesgo de exposición.

La varicela muestra un marcado carácter estacional tanto en países de clima templado, con un pico de incidencia durante la primavera y el invierno, como en la mayoría de los de clima tropical, con picos durante los meses más fríos y secos. Además, se describen grandes brotes periódicos con un ciclo interepidémico de entre 2 y 5 años<sup>10</sup>.

Los estudios serológicos realizados en poblaciones epidemiológicamente aisladas, como por ejemplo las islas, y en países tropicales del sudeste asiático coinciden con la edad de adquisición tardía comparados con los datos procedentes de Europa y Norteamérica. También se han encontrado menores tasas de seroprevalencia en población rural frente a población urbana.

Un estudio realizado en el sur de la India<sup>11</sup> reveló que los trabajadores sanitarios en los trópicos pueden ser vulnerables a la varicela de adquisición hospitalaria y que pueden transmitir posteriormente la infección a pacientes ingresados u otros niños o adultos susceptibles. Este riesgo elevado también se ha objetivado en trabajadores procedentes de países tropicales que ejercen su trabajo en países de clima templado. Estudios de seroprevalencia entre trabajadores y estudiantes de la rama sanitaria han demostrado unas prevalencias de seronegatividad que oscilan entre menos del 5 % en Estados Unidos (EE. UU.) hasta el 14-19 % en Arabia Saudí, 26 % en India y aproximadamente el 50 % en Sri Lanka.

Aunque los datos disponibles de África son muy escasos, también allí se ha notificado una elevada carga de la enfermedad tanto en niños como en adultos, muchos de ellos infectados por el VIH.

La carga estimada de mortalidad específica causada por la varicela es considerablemente menor que la debida a otras enfermedades infecciosas mayores como el sarampión, la tosferina, el rotavirus o la enfermedad neumocócica invasora<sup>12</sup>. Basándose en estimaciones conservadoras, la carga mundial anual de la varicela incluiría 4,2 millones de complicaciones graves que precisan hospitalización y hasta 4200 muertes<sup>12</sup>. A pesar del uso rutinario de vacunas frente al sarampión y la tosferina, la tasa de mortalidad ajustada por edad (por 100 000 casos) para la varicela fue en 2010 de 0,1 (IC 95 %: 0,0 – 0,7), comparado con 1,7 (IC 95 %: 0,6 – 4,1) para el sarampión y 1,1 (IC 95 %: 0,0 – 5,5) para la tosferina.

Durante la era prevacunal en los países desarrollados, la tasa de mortalidad por varicela se situaba en 3 muertes por 100 000 casos,

comparados con las 1 – 3 muertes por 1000 casos del sarampión. Sin embargo, mientras que otras enfermedades inmunoprevenibles están consiguiendo ser controladas, la varicela sigue representando una importante carga para la población, lo que supone todavía hoy uno elevado coste a nivel social y de salud<sup>10,13</sup>.

#### *1.3.1.2. En Europa<sup>14</sup>*

Los sistemas de vigilancia en los países de la Unión Europea (UE) son tremendamente heterogéneos y, en algunos países, inexistentes. Además, es esperable una elevada infradeclaración, ya que la ésta suele ser pasiva y en muchas ocasiones ni siquiera supone una visita a centro sanitario alguno. A estos factores hay que sumar el hecho de que las políticas de vacunación de los distintos países son extraordinariamente diversas, lo cual tiene una repercusión directa sobre la carga de la varicela en cada región<sup>15</sup>.

En ausencia de vacunación, el número anual de casos de varicela en un país se acerca mucho al la cohorte de nacidos durante ese año. La revisión de la literatura confirma que la varicela sucede principalmente en Europa durante los primeros años de la vida. Se describe que hasta el 78 % de los casos incidentes suceden en niños de 6 años de edad o menores y que hasta el 89 – 95,6 % de los casos ocurren antes de la adolescencia<sup>16</sup>.

Un metaanálisis reciente corrobora que más del 90 % de la población estudiada es seropositiva antes de los 10 años en la mayoría de los países europeos sin vacunación sistemática o antes de que ésta se implante<sup>15</sup>.

La incidencia anual estandarizada por 100 000 habitantes en los países de la UE va desde 300 – 1291 en Europa occidental (Francia, Países Bajos,

Alemania, Reino Unido)<sup>17-20</sup> hasta 164 – 1240 en Europa del sur (Italia, España, Portugal, Eslovenia)<sup>21-28</sup> y 350 en Europa del este (Polonia, Rumanía)<sup>29</sup>.

La incidencia anual de casos en niños de 1 a 4 años es de 1580 – 12124 casos por 100 000 habitantes y, entre niños de 0 a 4 años, de 4400 – 18600 caso por 100 000 habitantes<sup>25,26,30</sup>.

La incidencia de varicela por grupo de edad es muy variable entre los países de la UE. Las tasas de incidencia en niños de 0 a 4 años son de 4 a 6 veces mayores que en el grupo de 5 a 14 años en países de Europa occidental y del norte, mientras que solo son 2 – 3 veces mayores en los países de Europa del sur y el este. Esto podría reflejar diferencias en el patrón de contactos entre los distintos países.

Los datos de EUVAC.NET muestran que en 2010 un total de 592 681 casos de varicela fueron declarados en los 18 países que facilitaron información a la red basándose en la declaración obligatoria, cubriendo por tanto al 100 % de la población de cada país participante. Las mayores tasas de incidencia fueron declaradas por Polonia, República Checa, Estonia y Eslovenia (481, 459, 458 y 444 casos por 100 000 habitantes respectivamente). Los países que reportaron más casos brutos fueron Polonia (31 % del total), España (27 %) y República Checa (8 %).

Del 72 % de los casos de edad conocida, el 3 % fue menor de 1 año, el 41 % tenía entre 1 y 4 años, el 38 % de 5 a 9 años, el 10 % de 10 a 14 años, el 3 % de 15 a 19 años y el 6 % fue mayor de 20 años.

La tasa de hospitalización varía en los distintos estudios entre 1,3 y 5,3/100 000 habitantes de todas las edades<sup>21,31-37</sup>. Esta cifra es mucho mayor en población pediátrica, con unas tasas de entre 14,1 y 28/100 000 niños,

aunque el límite de edad para considerarse “niños” varían entre los 14 y los 17 años de edad según las publicaciones. Si se tienen en cuenta solo los casos de varicela grave, definida como la presencia de complicaciones tales como neumonía, bacteriemia o shock séptico, encefalitis, síndrome de shock tóxico, fascitis necrotizante, púrpura fulminante, varicela fulminante y varicela neonatal, Cameron *et al.* estima en Reino Unido e Irlanda una tasa de ingresos de 0,82/100 000 niños<sup>15</sup>.

Existen muy pocos estudios europeos que consideren la tasa de hospitalización por caso de varicela. En Suiza, Bonhoeffer *et al.* hallan una tasa de 130/100 000 casos de varicela en niños<sup>38</sup>, mientras que en Alemania, Liese *et al.* describe una tasa de 271/100 000 casos de varicela en niños<sup>39</sup>. Ambos estudios estiman la incidencia de casos de varicela en base a estudios de seroprevalencia. En Italia, Bonsignori *et al.* notifica una tasa de 1152/100 000 casos de varicela en niños, pero estiman la incidencia por casos notificados en lugar de seroprevalencia<sup>40</sup>. Debido al significativo grado de infradeclaración que presenta el sistema italiano de notificación, se estima que el denominador sea en realidad 4 – 8 veces mayor del declarado, lo que significaría que las cifras italianas estarían al nivel aproximado de las publicadas en Alemania y Suiza.

Otros pocos estudios describen la carga de la varicela en el ámbito de Atención Primaria en distintos países europeos. Bilcke *et al.* encuentra una tasa de visitas de 346/100 000 personas al año en Bélgica<sup>41</sup>. Estas cifras son similares a las publicadas en Países Bajos, que oscilan entre 254 y 515/100 000 personas al año en distintos estudios<sup>15</sup>.



#### 1.3.1.3. *En España*<sup>42</sup>

En España la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria numérica semanal desde el año 1904. Desde 1971 se dispone de un fichero informatizado con los casos de varicela. En la serie anual se observa que la notificación de varicela se consolidó a mediados de los años 80 y que desde entonces la enfermedad ha presentado una tendencia descendente.

Los resultados de la Encuesta Nacional de Seroprevalencia de 1996, confirmaban la epidemiología de la varicela con la mayoría de los casos en la edad preescolar y escolar. En el grupo de 2 – 5 años la prevalencia de anticuerpos frente a varicela estaba cercana al 50 %, entre los 6 y 9 años alcanzaba el 80 % y superaba el 90 % entre los 10 y 14 años. La Encuesta de Seroprevalencia de Asturias 2009 – 2010 presenta resultados similares, con una prevalencia de anticuerpos frente a varicela inferior al 50 % en los niños entre los 2 – 5 años. En cambio, en la Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad de Madrid 2008 y en la Encuesta de Seroprevalencia del País Vasco 2010 se registra un importante incremento de la prevalencia de anticuerpos frente a varicela en el grupo de edad de 2 – 5 años.

Entre 1998 y 2012 se han producido cinco ondas epidémicas de varicela. Si bien es cierto que, en términos generales, la tendencia en los últimos 30 años ha sido decreciente, considerando únicamente el periodo previo a la incorporación de la vacuna (1998 – 2004), la enfermedad se mantuvo estable y, a partir de 2005, volvió a descender. Las tasas de hospitalización por varicela también están descendiendo y presentan oscilaciones a lo largo del tiempo similares a las de la incidencia. No se dispone de información sobre la incidencia de herpes zóster a nivel nacional.

Entre 1998 y 2012 la tasa de hospitalización por herpes zóster se ha mantenido constante.

Según el último informe sobre la situación de la varicela y del herpes zóster en España publicado en 2014 por el Instituto de Salud Carlos III y que abarca el periodo 1998 – 2012, se han notificado 2 599 281 casos de varicela en los 15 años de estudio. En este estudio se confirma la presentación estacional con un pico de incidencia máxima en las semanas de finales del invierno y principios de primavera. Según este informe, la incidencia de varicela a nivel nacional en el periodo pre-vacunación (1998 – 2004) fue muy estable con una incidencia media de 549 casos por 100 000 habitantes. En el periodo post-vacunación (2006 – 2012) la incidencia media fue de 372 casos por 100 000 habitantes, con un cambio significativo en la tendencia y una disminución promedio anual del 7 %.

En este informe se describen diferencias epidemiológicas entre las distintas comunidades autónomas (CC. AA.) en base a la estrategia vacunal seguida por cada una de ellas. Así, se diferencia entre:

- Estrategia A: vacunación de adolescentes susceptibles y vacunación en la infancia fuera del calendario de vacunación (todas las comunidades salvo las que siguen la estrategia B).
- Estrategia B: vacunación de adolescentes susceptibles y vacunación en la infancia incluida en calendario de vacunación (Navarra, Madrid, Ceuta y Melilla).

En las comunidades que siguen la estrategia A, la evolución de la incidencia presenta el mismo perfil que el que se observa para el total nacional. En el periodo pre-vacunación (1998 – 2004) la incidencia media fue 508 casos

de varicela por 100 000 habitantes y en el periodo post-vacunación (2006 – 2012) 404 casos por 100 000 habitantes, con una razón de incidencia post-vacunación versus pre-vacunación de 0,84, lo que supone una reducción del 16 %.

En las comunidades que siguen la estrategia B, la incidencia media de varicela pre-vacunación fue 740 casos por 100 000 y post-vacunación 232 casos por 100 000 habitantes. La razón de incidencia post-vacunación versus pre-vacunación en este caso baja a 0,36, lo que supone reducción de la incidencia del 64 %.

Las ondas epidémicas estacionales de varicela en el periodo de estudio no han afectado por igual ni al mismo tiempo a todas las CC. AA. La incidencia de varicela presenta un rango muy amplio de valores según comunidades, tanto en el periodo pre como en el periodo post-vacunación.

Al analizar el cambio (pre y post-vacunación) para cada comunidad autónoma, se observa que la mayor reducción (65 – 75 %) en la incidencia de varicela se ha producido en las comunidades que han introducido la vacunación en la infancia (Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla), seguidas de Castilla y León y Castilla La Mancha (reducción en torno al 50 %). En Murcia, Baleares, Galicia, La Rioja y en la Comunidad Valenciana la incidencia de varicela se redujo entre el 25 % y el 40 % en el periodo post-vacunación. En Canarias y País Vasco la incidencia de varicela se ha reducido un 10 % (similar a la reducción nacional del 16 %). En tres comunidades (Aragón, Cataluña y Extremadura) no se observaron cambios significativos en la incidencia de la enfermedad. En Cantabria y Asturias se registró un incremento significativo de la incidencia respecto al periodo pre-vacunación.

De acuerdo a los datos disponibles, todas las comunidades presentan un patrón de distribución etaria bastante similar, con la mayoría de los casos de varicela acumulados en niños y adolescentes hasta los 14 años y una disminución marcada y progresiva de la varicela a medida que aumenta la edad. Considerando el total de casos notificados, el 87 % son menores de 15 años (rango entre comunidades 58 – 98 %), el 53 % son menores de 5 años (rango 13 – 74 %), el 29 % tienen entre 5 y 9 años (rango 13 – 65 %) y el 5 % entre 10 y 14 años (rango 2 – 16 %). El 13 % restante (rango entre comunidades 2 – 42 %) tenía 15 o más años, y entre ellos la mayoría (8 %, rango 2 – 31 %) tenía entre 25 y 44 años.

Al analizar la evolución de la distribución de los casos por edad para los años y comunidades disponibles, se observa una reducción del porcentaje de casos en el grupo de menores de 5 años en Navarra, Comunidad de Madrid, Ceuta y Melilla. En el resto de comunidades este porcentaje se mantiene, salvo en Baleares que ha aumentado en los dos últimos años notificados.

Para estudiar la tendencia de la incidencia de varicela por grupos de edad se ha calculado el cambio porcentual promedio anual (CPPA) para los años disponibles en cada comunidad autónoma.

La reducción más consistente de la incidencia de varicela se registra en menores de 5 años en Navarra, Comunidad de Madrid y Ceuta y también, aunque con menos intensidad, en Melilla, La Rioja y Comunidad Valenciana.

Entre los 5 y los 9 años, la incidencia de varicela solo se ha reducido significativamente en Navarra seguida de la Comunidad de Madrid. Entre los 10 – 14 años la incidencia de varicela se ha reducido en Navarra, Aragón, Comunidad de Madrid y País Vasco.

En mayores de 15 años la varicela, ha aumentado en Ceuta en el periodo 2008 – 2012, mientras que ha disminuido significativamente en las comunidades de Madrid y de Navarra.

### **1.3.2. Pacientes en situación de riesgo**

#### **1.3.2.1. Pacientes inmunodeprimidos**

La inmunodepresión es un factor de riesgo para padecer varicela grave. Sin embargo, la mayoría de las hospitalizaciones y complicaciones suceden en paciente sanos. Aunque en algunos estudios, como en el realizado en Países Bajos<sup>43</sup> en el que analizan los ingresos por varicela entre 2003 y 2006, se describe una incidencia de patología de base del 39 %, este porcentaje es mucho menor en la mayoría de los trabajos realizados al efecto. Así, un estudio español<sup>44</sup> de 2001 describe una incidencia de factores de riesgo entre pacientes ingresados por varicela del 8 %, mientras que en otro estudio francés<sup>45</sup> se publica que el 8,3 % de los ingresados por varicela estaban en tratamiento corticoideo, el 1,3 % había recibido alguna medicación inmunosupresora y el 4,1 % presentaba alguna enfermedad de base.

En un estudio prospectivo realizado en Alemania en donde se incluyeron 918 casos de varicela hospitalizada en edad pediátrica, tan solo el 7 % de los pacientes fueron inmunocomprometidos. En este estudio se describe además cómo las complicaciones más frecuentes, tales como complicaciones neurológicas o sobreinfecciones cutáneas, fueron significativamente más frecuentes en niños inmunocompetentes, al contrario de lo que sucedía con complicaciones más raras como coagulopatías, complicaciones respiratorias o

infecciones bacterianas sistémicas, que fueron más frecuentes de forma significativa en pacientes inmunocomprometidos<sup>39</sup>.

#### 1.3.2.2. Embarazadas

Dado que la mayoría de la población adquiere la infección durante la infancia, la seroprevalencia frente a varicela en las mujeres embarazadas es elevada. Los estudios de seroprevalencia realizados en Europa en embarazadas han estimado que, en general, menos del 5 % de las gestantes son seronegativas para el VVZ<sup>46-48</sup>.

Sin embargo, un estudio realizado en 1997 y 1998 en mujeres embarazadas de menos de 36 años en Gijón objetivó un porcentaje de embarazadas seronegativas del 12 %<sup>49</sup>.

En las mujeres seropositivas, la presencia de anticuerpos transferidos frente a varicela al recién nacido decae relativamente rápido tras el nacimiento. Un estudio belga publicado en 2011 describe que el 87 % de los recién nacidos son seropositivos al mes de vida, solo el 59 % sigue siendo seropositivo a los 3 meses de vida y ninguno de los lactantes estudiados mantuvo los anticuerpos a los 9 meses de edad. Otro estudio reciente ha estimado la duración media de protección por anticuerpos maternos en 3,4 meses<sup>15</sup>.



## **1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### **1.4.1. Manifestaciones clínicas principales**

El periodo de incubación de la varicela es consecuencia de la replicación linfática y orgánica del virus dura entre 14 y 21 días, pero puede ser más corto en niños inmunodeprimidos<sup>50</sup>. Normalmente es asintomático o se acompaña de un cuadro catarral leve<sup>51</sup>. El periodo prodrómico suele durar 1-2 días, pudiendo ser asintomático o cursar con fiebre, conjuntivitis o síntomas catarrales leves. En el periodo exantemático la fiebre puede durar uno o varios días, pero también puede faltar. Cursa con 2-3 brotes de elementos que pasan sucesivamente por las fases de mácula, pápula, vesícula y costra. Las vesículas son de pocos milímetros, pseudoumbilicadas, de contenido líquido claro, rodeadas de halo eritematoso y muy pruriginosas. El contenido se vuelve posteriormente purulento, formando pústulas que se rompen y forman costras hemorrágicas. Estas costras evolucionan y se resecan hasta que finalmente, se desprenden<sup>50,51</sup>.

Son características del exantema el prurito, el comienzo en cara y cuero cabelludo, la extensión posterior a tronco y extremidades y la coexistencia de elementos en distinto estadio evolutivo, clásicamente conocido como exantema “en cielo estrellado”. En 5 – 7 días todos los elementos suelen estar en fase de costra, aunque en los inmunodeprimidos pueden aparecer más brotes y la fase de costra suele retrasarse. Con el exantema puede coexistir enantema en la mucosa bucal y más rara vez afectación laríngea o corneal<sup>50</sup>.

El periodo de declinación dura aproximadamente una semana y se caracteriza por la formación de costras diseminadas que al caer dejan una zona hipo o hiperpigmentada que después desaparece, salvo que se hubiese



producido una infección sobreañadida con afectación de la dermis, en cuyo caso puede quedar una cicatriz permanente.

Además de la forma clínica típica, pueden presentarse otras menos frecuentes como varicela sin exantema, con exantema confluyente, ampolloso o penfigoide, hemorrágico y gangrenoso o necrótico.

El periodo potencial de contagiosidad es de unos 8 días, desde la mitad del periodo prodrómico hasta la consecución del periodo de estado, una vez se hayan desecado las costras<sup>51</sup>.

#### **1.4.2. Complicaciones**

La varicela es generalmente una enfermedad leve. Sin embargo, puede dar lugar a complicaciones graves. En general, se estima que un 2 – 6 % de los casos de varicela desarrollan complicaciones. El tipo y la gravedad de las mismas varía entre las diferentes poblaciones y los grupos etarios<sup>14,52</sup>.

Algunos estudios consideran que existe un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas cutáneas si reaparece la fiebre o se prolonga, con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y en menores de 5 años. El uso de AINE parece más relacionado con infecciones graves producidas por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (EBHGA), aunque esta relación no ha sido plenamente establecida<sup>53</sup>.

La gravedad de la varicela varía en función de la edad del paciente. Fuera de los periodos de embarazo y época neonatal, el riesgo de complicaciones es en general bajo durante los primeros 3 meses de vida, probablemente debido a la presencia de anticuerpos maternos. Por tanto, el

riesgo de varicela grave es mayor en lactantes mayores y adultos que en niños<sup>14</sup>.

En Alemania, que presenta un sistema centinela de vigilancia nacional desde la implementación de la vacunación sistemática frente a varicela, se describe que la mayoría de las complicaciones ocurren entre los 0 y los 4 años de edad (59 %). Sin embargo, estos datos podría reflejar simplemente el hecho de que este grupo de edad es el que acumula más casos de varicela<sup>54</sup>. En un estudio realizado en aquel país en 2001, la incidencia de complicaciones en sujetos menores de 16 años se estima en 8,5 casos por 100 000 habitantes<sup>55</sup>.

El tipo de complicaciones también parece variar con la edad. La complicación más frecuente en niños menores de 12 años son la sobreinfección bacteriana, la otitis media, la neumonía y la bronquitis. Para los grupos de edad mayores, la sobreinfección bacteriana y la infección del tracto respiratorio inferior son las complicaciones más frecuentemente referidas<sup>14,52</sup>.

También se ha observado con frecuencia que las complicaciones neurológicas ocurren generalmente en los niños mayores mientras que las sobreinfecciones bacterianas suelen suceder más frecuentemente en los pacientes más jóvenes<sup>14</sup>.

#### *1.4.2.1. Sobreinfecciones cutáneas*

Las complicaciones más frecuentemente referidas, sobre todo en menores de 4 años<sup>53</sup>, son las sobreinfecciones de piel y tejidos blandos, descritas en el 8 – 59 % de los casos hospitalizados. Son las más frecuentes en niños inmunocompetentes, con hasta un 20 – 50 % de todas las complicaciones en esta población, y originan la mayoría de los casos de

cicatrices<sup>53</sup>. Un estudio realizado en Francia estimó la incidencia de complicaciones cutáneas bacterianas en 7,5 por 100 000 niños y la de infecciones bacterianas graves de la piel en 3,7 por 100 000 niños<sup>56</sup>. La mayoría se presentan en menores de 5 años y hasta un 45 %, en lactantes. Las formas clínicas son muy diversas, desde infecciones leves superficiales, impétigo, abscesos y celulitis, hasta cuadros menos frecuentes con afectación profunda de piel y partes blandas como ectima, miositis y fascitis necrosante. Algunos de estos pacientes presentan bacteriemia y afectación multiorgánica con síndrome del shock tóxico y elevada morbimortalidad<sup>53</sup>.

Los principales microorganismos aislados en sangre o en las lesiones son *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. En niños menores de 10 años, más de un tercio de los pacientes con enfermedad invasiva por EBHGA refieren antecedentes recientes de varicela. Gran parte de las manifestaciones clínicas en casos graves o con evolución tórpida son atribuibles a la expresión de genes de virulencia y a la producción de toxinas por estos microorganismos, de ahí que algunos autores sugieran la posibilidad de añadir un antibiótico con actividad antitoxina (clindamicina o linezolid) en el tratamiento empírico. Algunas lesiones (varicela gangrenosa, ectima o fascitis) presentan una cicatrización muy tórpida con áreas extensas de necrosis, gran pérdida de sustancia y necesidad de amplios desbridamientos quirúrgicos, con malos resultados estéticos<sup>53</sup>.

#### 1.4.2.2. Complicaciones neurológicas<sup>57</sup>

Las complicaciones neurológicas son más típicas de niños mayores<sup>53</sup>, y suponen las segundas en frecuencia, constituyendo según los estudios un 4 –

61 % de los casos hospitalizados<sup>14</sup>. El espectro de afectación neurológica varía desde la normalmente benigna y más frecuente ataxia cerebelosa, que se produce en aproximadamente 1 de cada 4000 casos de varicela, a formas menos frecuentes pero más graves, como meningitis, encefalitis, encefalomielitis, mielitis y vasculitis cerebral. A veces los procesos son mixtos, con afectación meníngea en formas cerebelosas o encefalíticas. Las complicaciones neurológicas pueden ser secundarias a la infección primaria o por reactivación, y, aunque sean las mismas, tienen una frecuencia muy distinta<sup>53</sup>. Su incidencia en la época prevacunal se ha estimado en 1 – 3 por cada 10 000 casos de varicela<sup>58</sup>. Tras la aparición de la vacuna, la incidencia general de complicaciones neurológicas en niños menos de 17 años se ha estimado en Alemania en 2,4/100 000 habitantes, lo que corresponde a 4,9 complicaciones neurológicas por cada 100 000 casos de varicela. Otro estudio realizado en la región italiana de la Toscana, arroja una incidencia de complicaciones del sistema nervioso central en niños de 14 años o menos de entre 1 y 3,5 casos por 100 000 (entre 0,5 y 1,7 por 1000 casos de varicela declarados)<sup>14</sup>.

El elevado número de células susceptibles de ser infectadas por el VVZ a nivel del sistema nervioso central (SNC) explica el amplio espectro clínico de la enfermedad. Así, la destrucción directa de astrocitos y neuronas asociada a la vasculopatía de pequeño vaso pueden producir isquemia y posterior cavitación parenquimatosa. Por otro lado, la disrupción de la lámina elástica interna que sucede en las arterias cerebrales infectadas lleva al debilitamiento de la pared y a la formación de aneurismas, disecciones arteriales y finalmente hemorragias, tanto subaracnoideas como intracerebrales. Las alteraciones

vasculares debidas a VVZ pueden ser parcialmente resueltas con el uso de aciclovir y esteroides<sup>59</sup>.

#### 1.4.2.2.1. Ataxia cerebelosa aguda

La ataxia cerebelosa consecuencia de la varicela supone el 25 % de todas las ataxias<sup>53</sup>. Un estudio realizado en Países Bajos estima su incidencia en 0,25 casos por 100 000 habitantes<sup>14</sup>, con una frecuencia de entre el 4 – 8 % de todas las varicelas hospitalizadas<sup>60</sup>.

Usualmente se presenta dentro de primera semana tras la aparición del exantema, aunque puede retrasarse hasta la tercera<sup>53,60</sup>.

La patogenia de este síndrome no está claramente definida, en parte porque es una enfermedad habitualmente benigna. Los posibles mecanismos son la acción directa del virus en el cerebelo o un proceso de desmielinización inmunológicamente mediado. El primero se sustenta en la detección de ADN, anticuerpos y antígenos contra el virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el segundo por la presencia de auto-anticuerpos contra las células de Purkinje, el centrosoma y la mielina. Clínicamente se manifiesta por marcha atáxica, temblor, vómitos, disartria y cefalea. Puede existir letargia y nistagmo en aproximadamente el 25 % de los pacientes. En ocasiones puede acompañarse de irritación meníngea, encontrándose entonces en el LCR una discreta pleocitosis (100 células/ml) y aumento de proteínas en el 20 – 30 % de los casos. Si la presentación es típica, no es necesario realizar un estudio de LCR<sup>53</sup>.

La disfunción cerebelosa es autolimitada y la recuperación sin secuelas es la norma, en una media de 10 – 12 días, aunque puede prolongarse hasta 3

semanas. Los estudios de imagen son normales y salvo dudas diagnósticas o mala evolución no es necesario realizarlos<sup>53</sup>.

Respecto al tratamiento, los más utilizados son los antivirales (aciclovir) y los corticoides, aunque no existen criterios ni consenso en cuanto a sus indicaciones y actualmente no hay evidencias de que ninguno de ellos altere el curso ni el pronóstico de la enfermedad, que es benigno prácticamente siempre<sup>53,60</sup>.

#### 1.4.2.2.2. Encefalitis, meningitis y meningoencefalitis

Es una de las complicaciones más serias del SNC producidas por la varicela, con una incidencia de 1 – 2/10 000 casos<sup>53</sup>. Su incidencia ha sido estudiada en Eslovenia, con 2,1 casos por 100 000 habitantes<sup>61</sup>. Pueden seguir tanto a la varicela como a un herpes zóster. El espectro de la enfermedad es muy amplio siendo unos casos de naturaleza benigna y otros pueden ser etiquetados de verdadera encefalomielitis aguda diseminada<sup>53</sup>.

La patogenia, al igual que ocurre con la ataxia cerebelosa aguda, permanece poco clara, por la presencia de unos datos que indican un proceso desmielinizante postinfeccioso y otros que señalan que la enfermedad está producida por acción directa del virus. La fiebre, los vómitos y las alteraciones del sensorio son los signos cardinales y suelen ocurrir alrededor de una semana después del comienzo del exantema. El comienzo puede ser brusco o gradual y en la exploración pueden encontrarse diversos signos de encefalopatía (alteración del sensorio junto con signos neurológicos diversos). Pueden presentarse convulsiones en el 29 – 52 % de los casos<sup>53</sup>.

El LCR suele ser anormal con elevación de la presión, leve pleocitosis con linfomonocitosis (<100 células), ligera elevación de las proteínas (50 – 100 mg/dl) y glucosa normal. El electroencefalograma muestra una lentificación difusa compatible con una encefalopatía. El VVZ es un virus altamente asociado a las células, lo que hace que, unido al desconocimiento en detalle del papel de la infección directa por parte del virus en la patogenia, la ausencia de ADN detectable por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR no descarte la posibilidad de infección por VVZ en casos de afectación neurológica no meníngea. Se ha sugerido al respecto que la serología IgM en suero y LCR podría añadir valor a la PCR, especialmente en aquellos casos en los que el diagnóstico sea dudoso por la ausencia del exantema característico<sup>58</sup>.

Los estudios de imagen pueden demostrar en la tomografía computarizada (TC) áreas de baja atenuación y en la resonancia magnética (RM), áreas de hiperseñal en secuencias T2 sobre todo en la unión corticosubcortical, ganglios basales y córtex. Aunque puede causar la muerte, la mayoría de los casos tienen una recuperación completa. En un 10 – 20 % pueden existir secuelas, principalmente crisis epilépticas. El valor del tratamiento no ha sido establecido en ensayos controlados prospectivos. Sin embargo, dada la gravedad del proceso, la elevada seguridad del aciclovir y el no disponer de otra opción terapéutica, el tratamiento debe iniciarse en todos los pacientes con encefalitis o meningoencefalitis. Las meningitis suelen ser benignas y habitualmente no precisan tratamiento<sup>53</sup>.

#### 1.4.2.2.3. Vasculitis del SNC

La vasculopatía por VVZ es rara en niños. En una reciente revisión realizada en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona se describe que un 6,6 % de los eventos cerebrovasculares (ECV) diagnosticados en el Servicio de Urgencias Pediátricas durante el periodo 2001 – 2011 existe antecedente de varicela en el año previo<sup>62</sup>. Sin embargo, dado que puede ocurrir semanas o meses después de la varicela, se piensa que está enormemente infradiagnosticado, pudiendo justificar en realidad hasta el 31 % de todos los accidentes arteriales isquémicos en población pediátrica. Clínicamente se presenta con cefalea, alteración del sensorio, convulsiones y déficit neurológicos focales<sup>53</sup>.

Ocurre tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos, después de la varicela y puede ser uni o multifocal. Frecuentemente coexiste con meningitis, radiculitis y mielitis. Puede afectar a todo tipo de vasos. Se producen por daño directo del virus en las arterias cerebrales y los mecanismos subyacentes podrían ser: vasculitis, trombosis provocada por el daño endotelial y deficiencia adquirida de proteína S. Algunas veces puede haber hemorragia intracraneal. Las alteraciones en el LCR son frecuentes, aproximadamente en 2/3 de los pacientes, y son similares a las descritas para la ataxia y la encefalitis, presentando además en muchos pacientes hematíes<sup>53</sup>.

El diagnóstico se realiza mediante el estudio del LCR. La detección de anticuerpos IgG anti-VVZ o detección de ADN por PCR son complementarias, aunque la sensibilidad de la primera es mayor, posiblemente porque el curso clínico de la vasculopatía es generalmente prolongado<sup>53</sup>, por la existencia de



un decalaje entre la infección activa el desarrollo de los síntomas y porque es difícil detectar ADN del virus pasados 15 – 20 días de la infección<sup>59</sup>.

La RM cerebral y la angiorresonancia son también muy importantes para el diagnóstico. El tratamiento se basa en la opinión de expertos. No existe una clara evidencia para el uso de aciclovir, corticoides o anticoagulantes<sup>53</sup>, aunque el uso de los dos primeros podría resolver parcialmente la lesión vascular<sup>59</sup>.

#### 1.4.2.3. *Complicaciones respiratorias*

Las complicaciones respiratorias, sobre todo pulmonares, se describen en el 3 – 22 % de los casos hospitalizados. Las principales afectaciones incluyen neumonía, ya sea debida a VZZ o a sobreinfección por otros gérmenes, y otitis media. La incidencia de neumonía estimada en Eslovenia es de 0,8 por 100 000 habitantes<sup>14</sup>.

La neumonía por varicela es frecuente en adultos, donde se presenta aproximadamente en 1 de cada 400 casos, y en inmunodeprimidos. Sin embargo, en niños previamente sanos la afectación pulmonar por el virus es muy poco frecuente, aunque las sobreinfecciones pulmonares (neumonía con o sin derrame, empiema) son la segunda complicación bacteriana siendo *S. pneumoniae*, EBHGA y *S. aureus* los principales microorganismos causantes<sup>53</sup>.

#### 1.4.2.4. *Complicaciones hematológicas*

La complicación hematológica más frecuente es la púrpura trombopénica inmunomediada primaria (PTI) post-varicela;. El riesgo calculado de presentarla es de 1/25 000 varicelas y la evolución no difiere de otras PTI, con un curso agudo en el 80 % de los casos. Sin embargo, en pacientes que

ingresan por sospecha de sobreinfección bacteriana, la presencia de trombocitopenia debe alertarnos sobre la posibilidad de afectación profunda e infección diseminada<sup>53</sup>.

La púrpura fulminante es una complicación muy poco frecuente, pero muy grave. Los pacientes presentan fenómenos de coagulación intravascular diseminada con trombosis, hemorragia y necrosis cutánea. Se produce por un déficit transitorio adquirido de proteína S secundario a la producción de autoanticuerpos con reacción cruzada entre antígenos virales y la proteína S. El tratamiento se encuentra en discusión, pero la combinación de anticoagulantes, reposición precoz de los factores de inmunoglobulinas y/o plasmaféresis se han usado con éxito variable.

#### 1.4.2.5. Síndrome de Reye

Predominante en la edad pediátrica, expresa un fracaso mitocondrial agudo, que se asocia a infecciones virales, sobre todo varicela y gripe, y a ciertos medicamentos como aspirina o ácido valproico, aunque su etiología cierta y la patogenia no están aclaradas. Se presenta con vómitos, convulsiones, letargia y coma secundarios a disfunción hepática y edema cerebral. La incidencia ha disminuido enormemente y no se comunica ningún caso en las series publicadas en las 2 últimas décadas<sup>27</sup>, lo que seguramente refleja el éxito de las estrategias de Salud Pública en la prevención del uso de aspirina en niños<sup>63</sup>.

#### **1.4.2.6. Otras complicaciones**

Se describen con menor frecuencia otras complicaciones, como las gastrointestinales o hepáticas. En la Toscana, la incidencia de hospitalizaciones debidas a complicaciones no neurológicas (respiratorias, renales, hematológicas, osteoarticulares) oscila entre 8,3 y 12 por 100 000 niños, lo que supone entre 4 – 9 y 5 – 6 por cada 1000 casos notificados de varicela<sup>14</sup>.

Se estima que el 0,4 – 8,7 % de los pacientes hospitalizados por varicela presentarán secuelas a largo plazo. Este porcentaje sube hasta el 40 % si se consideran los pacientes ingresados por complicaciones graves de la varicela. Las secuelas más frecuentemente referidas son cicatrices cutáneas graves, ataxia u otras alteraciones de la coordinación, epilepsia y parálisis de pares craneales<sup>14</sup>.

#### **1.4.3. Pacientes en situación de riesgo**

##### **1.4.3.1. Pacientes inmunodeprimidos<sup>64-67</sup>**

La varicela en pacientes inmunodeprimidos es potencialmente grave, tanto por el propio virus como por las sobreinfecciones bacterianas que pueden producirse, y la morbimortalidad está fundamentalmente relacionada con el grado y el tipo de inmunodepresión. El 25 % de los fallecimientos por varicela se producen en pacientes inmunodeprimidos. Es por tanto muy importante el diagnóstico precoz de la varicela en estos pacientes, así como de sus posibles complicaciones.

Los pacientes con patología oncohematológica son especialmente susceptibles a sufrir complicaciones por la varicela. En estos pacientes son

más frecuentes la neumonía primaria varicelosa, la neumonía bacteriana y los cuadros sépticos generalizados.

La neumonía varicelosa es un cuadro muy grave casi exclusivo de pacientes inmunodeprimidos, neonatos y embarazadas. Es frecuente la necesidad de medidas especiales de ventilación asistida, como ocurrió en la paciente de este caso.

En pacientes inmunodeprimidos, el herpes zóster también puede producir complicaciones serias, sobre todo diseminación cutánea, pero también afectación visceral (neumonía, hepatitis, meningoencefalitis, coagulación intravascular diseminada) y fallecimiento.

#### *1.4.3.2. Varicela durante el embarazo<sup>8</sup>*

En nuestro medio aproximadamente el 85 % de las embarazadas son inmunes a este virus y la frecuencia de infecciones en el embarazo es de 2 – 3/1000 embarazos, pero puede ser más elevada en gestantes procedentes de países tropicales donde su seroprevalencia en la edad adulta es menor<sup>67</sup>.

La varicela de la mujer gestante durante el primer trimestre del embarazo no parece asociarse a aborto espontáneo. Antes de la semana 24 de gestación, el paso transplacentario de virus es escaso, pudiéndose confirmar la infección fetal clínica o analíticamente mediante serología o PCR en un 8 – 24 % de los casos de varicela materna confirmada. En estos casos, el crecimiento intrauterino retardado puede objetivarse hasta en el 23 % de los neonatos, siendo por otro lado prácticamente universal el bajo peso al nacer.

En un estudio clásico de casos y controles publicado por Pastukzak *et al.* en 1994, se objetivó una incidencia de parto pretérmino en los controles no

expuestos a varicela de 5,6 % frente al 14,3 %, significativamente mayor, ocurrido en los casos de varicela durante el embarazo<sup>68</sup>.

La mayor causa de morbilidad asociada a la varicela durante el embarazo, se deben a las complicaciones derivadas de la neumonía materna por varicela, de la varicela neonatal y del síndrome de varicela congénita.

#### 1.4.3.3. *Varicela congénita*<sup>67</sup>

Es importante diferenciar a este respecto los casos de varicela congénita, que será desarrollado en este apartado y cuya gravedad depende del momento de adquisición de la enfermedad por parte de la gestante, del síndrome de varicela congénita, un síndrome específico englobado dentro de la varicela congénita descrito en los casos en los que la afectación precoz durante las primeras etapas del desarrollo embrionario produce una serie de alteraciones concretas y que será detallado en el apartado siguiente.

Como se ha referido previamente, el virus se transmite poco por vía transplacentaria antes de las 24 semanas de edad gestacional, por lo que la embriofetopatía por varicela cuando se contrae la enfermedad en ese periodo es poco frecuente.

Si la madre presenta la infección entre el segundo trimestre y los 21 días antes del parto, la fetopatía es rara, pero el niño puede desarrollar herpes zoster en la infancia sin varicela previa.

Cuando la infección materna se produce entre los 20 y los 6 días antes del parto el recién nacido puede presentar alteración serológica y una varicela leve, probablemente por la modificación que produce sobre la enfermedad del

niño la inmunidad que la madre ya ha empezado a desarrollar, cuyos anticuerpos disponen de tiempo suficiente para atravesar la placenta.

El mayor riesgo, sin embargo, se produce cuando la varicela materna aparece entre los 5 días previos al parto y los dos días posteriores a éste, cuando la transmisión es elevada (50 %) y puede dar lugar a una varicela neonatal muy grave. En estos casos, del 17 al 31 % de los neonatos iniciarán la enfermedad entre 5 y 10 días postparto, caracterizada por lesiones cutáneas cicatriciales serpenteantes con distribución metamérica, asociadas o no a alteraciones musculoesqueléticas subyacentes. También pueden encontrarse lesiones neurológicas (atrofia cortical, calcificaciones en ganglios basales, convulsiones y retraso mental) y oftalmológicas (microftalmia, coriorretinitis y cataratas). En un 30 % de los casos desarrollarán una varicela fulminante, con afectación multivisceral, grupos recidivantes de vesículas y predisposición a infecciones bacterianas posteriores.

En la gestante el diagnóstico es clínico, pero se recomienda confirmación serológica tanto de las IgM específicas (las primeras en aparecer) como de las IgG que no se positivizan hasta 3 – 5 días después de la aparición del exantema. Para confirmar la infección fetal se recomienda realizar una amniocentesis a partir de las 18 semanas de gestación y transcurridas 6 semanas desde la infección materna, para detectar ADN viral en líquido amniótico mediante realización de PCR<sup>67</sup>.

En el recién nacido puede practicarse raspado de las lesiones cutáneas para cultivo celular y/o PCR. La PCR en LCR es útil si hay afectación neurológica. La persistencia de anticuerpos IgG durante más de 6-12 meses confirma la infección neonatal.

#### 1.4.3.4. *Síndrome de varicela congénita*<sup>8</sup>

El síndrome de varicela congénita fue descrita por primera vez en 1957. Desde entonces, se han publicado más de 130 casos en la literatura, la mayoría de ellos en los últimos 20 años. La mortalidad asociada a este síndrome asciende al 30 % en los primeros meses de vida y a un riesgo del 15 % de desarrollar herpes zóster entre el segundo y el cuadragésimoprimer mes de vida. Pese al mal pronóstico inicial, los supervivientes suelen tener buen pronóstico vital a largo plazo.

La primoinfección por el VVZ durante los primeros 2 trimestres de embarazo puede asociarse a infección intrauterina hasta en el 25 % de los casos, describiéndose anomalías fetales hasta en el 12 % de los fetos infectados. La incidencia de síndrome de varicela congénita en embarazadas que adquieren la infección durante las primeras 20 semanas de gestación es del 0,91 %. No se han descrito casos de síndrome de varicela congénita cuando la infección materna se inicia después de las primeras 28 semanas de gestación.

La clínica de este síndrome es multisistémica, pero el daño se produce de forma selectiva en algunos órganos y tejidos. Las lesiones cutáneas suceden en aproximadamente un 70 % de los casos y se ha descrito hipoplasia de alguna extremidad en el 46 – 72 % de los casos. Las anomalías neurológicas (microcefalia, atrofia cortical, hidrocefalia o retraso mental) ocurren en el 48 – 62 % de los casos descritos. La hipoplasia muscular, el retraso madurativo y las anomalías genitourinarias, gastrointestinales y cardiovasculares se describen en un 7 – 24 % de los casos.

Los supervivientes pueden presentar dificultades a largo plazo en el aprendizaje y problemas madurativos. No se han descrito secuelas neurológicas en los pacientes asintomáticos.

#### *Diagnóstico prenatal*<sup>8</sup>

La PCR en líquido amniótico es el método de elección para el diagnóstico de infección fetal, como se ha referido anteriormente. Sin embargo, el diagnóstico de síndrome de varicela fetal se basa en la suma de un examen ecográfico detallado en busca de deformidades en extremidades, microcefalia, hidrocefalia, polihidramnios y/o crecimiento intrauterino retardado. Dado que estas lesiones se producen, como se ha descrito en el apartado de patogenia, a consecuencia de la reactivación del VVZ más que de la primoinfección, se necesita tiempo para que las manifestaciones sean evidentes. Se recomienda un periodo de espera de no menos de 5 semanas desde el inicio de las lesiones cutáneas maternas antes de realizar en primer estudio ecográfico detallado, ya que se han publicado casos de ecografía normales hasta 4 semanas después del inicio de los síntomas maternos.





## **1.5. TRATAMIENTO**

### **1.5.1. Tratamiento sintomático y de sostén<sup>69</sup>**

El tratamiento de la varicela no complicada en pacientes sin factores de riesgo es exclusivamente sintomático.

Se recomienda el empleo de antipiréticos para el control de la fiebre. En este sentido, se prefiere el uso de paracetamol, puesto que el uso de ibuprofeno se ha relacionado en algunos estudios con un mayor riesgo de infección invasora por EBHGA, aunque el grado de evidencia causa – efecto no está establecido. Se ha de evitar el uso de ácido acetilsalicílico por la asociación de este con el síndrome de Reye.

También se recomienda el empleo de antihistamínicos de perfil sedativo, tales como la hidroxicina o la dexclorfeniramina, para la disminución del prurito.

La higiene adecuada es importante para disminuir el riesgo de sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas.

Por último, es esencial evitar el contacto con personas susceptibles durante el periodo de contagio, especialmente recién nacidos, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos.

### **1.5.2. Aciclovir y valaciclovir**

El aciclovir o acicloguanosina es el fármaco antiviral más utilizado para el tratamiento de la varicela. Es una molécula análoga a la desoxiguanina que presenta una cadena lateral acíclica a la que le falta el grupo 3'-hidroxilo, presente en los nucleótidos naturales<sup>1</sup>.

El valaciclovir es un L-valil-éster del aciclovir que se convierte en aciclovir rápidamente tras su primer paso hepático, por lo que su mecanismo

de acción, espectro antiviral y mecanismos de resistencia son los mismos que los del aciclovir<sup>1</sup>.

#### *1.5.2.1. Mecanismo de acción*

El aciclovir es monofosforilado fundamentalmente por la timidina kinasa viral (TK). La TK de la célula huésped es aproximadamente 1 millón de veces menos capaz de convertir el aciclovir en su derivado monofosforilado. Las sucesivas fosforilaciones a las formas di y trifosfato sí son catalizadas por las enzimas de la célula huésped. Al no producirse la primera fosforilación en las células no infectadas debido a la ausencia de la TK viral, las concentraciones de aciclovir trifosfato, la forma activa, son entre 400 y 100 veces mayores en las células infectadas que en las no infectadas. Además, el aciclovir presenta muy poca afinidad por la polimerasa celular, lo que unido a sus bajas concentraciones en células no infectadas hace que la toxicidad en dichas células sea muy limitada<sup>1</sup>.

El aciclovir trifosfato se une entonces al ADN viral compitiendo por la ADN polimerasa viral con el trifosfato de desoxiguanina. Al faltarle el grupo 3'-hidroxilo necesario para la elongación de la cadena de ADN viral, el proceso se detiene, inhibiendo así la síntesis de ADN y la replicación viral<sup>69,70</sup>.

#### *1.5.2.2. Espectro de acción*

El aciclovir es muy activo frente a los virus herpes simple y virus varicela zóster, siendo menos activo frente al virus de Epstein-Barr y aún menos frente al citomegalovirus y otros virus herpes, que carecen de TK viral<sup>1,71</sup>.

#### 1.5.2.3. *Farmacocinética*<sup>1</sup>

La biodisponibilidad del aciclovir por vía oral del aciclovir es tan solo del 15 al 30 %, alcanzando el pico sérico tras 1,5 – 2 horas de su administración. La ingestión de alimentos no parece interferir en su absorción.

Cuando se administra por vía sistémica, el aciclovir se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzando concentraciones elevadas en los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y las vesículas cutáneas. La concentración alcanzada en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente el 50 % de la plasmática. También atraviesa la placenta y se acumula y excreta en la leche materna. Su unión a proteínas plasmáticas oscila entre el 9 y el 33 %.

Menos del 20 % del aciclovir se transforma en metabolitos inactivos y más el 60 % se excreta inalterado por la orina.

El valaciclovir presenta una biodisponibilidad del 50 %, alcanzando su pico sérico 1,5 horas después de su administración oral. El área bajo la curva de la concentración en este caso es similar a la observada con la administración de aciclovir intravenoso. El resto de características son superponibles a las del aciclovir.

#### 1.5.2.4. *Resistencias*<sup>1</sup>

Se han descrito cepas de VVZ resistentes a aciclovir en los últimos años, sobre todo en pacientes infectados por VIH con depleción profunda de células CD4 (menos de 100/mm<sup>3</sup>) y que habían recibido previamente tratamiento con aciclovir durante periodos prolongados.

Los mecanismos de resistencia descritos hasta ahora se generan por mutaciones en los genes que codifican a la TK viral o bien, más raramente, en los que codifican a la ADN polimerasa.

Se han descrito hasta 3 variantes mutadas de la TK tanto en VHS como en VVZ:

- TK<sup>-</sup>: cepas totalmente *carentes* de TK. Es la variante más frecuente.
- TK<sub>p</sub>: cepas con actividad *parcial* de TK, con una producción de TK de entre el 1 y el 15 % de la actividad de los virus no resistentes.
- TK<sub>a</sub>: cepas con la variante *alterada* de TK, capaz de fosforilar a la timidina pero no al aciclovir.

Aunque se ha descrito que estas variables mutadas producen en general una enfermedad menos agresiva que la variedad salvaje, pueden sin embargo ocasionar una afectación grave, progresiva y persistente, con diseminación visceral en algunos pocos casos, en pacientes inmunodeprimidos.

#### 1.5.2.5. Efectos adversos<sup>1,71</sup>

El aciclovir ha mostrado sistemáticamente un perfil de seguridad favorable.

La administración tópica puede provocar quemazón transitoria, sobre todo cuando se administra una lesión mucosa ulcerada.

La administración oral se asocia en ocasiones a molestias gastrointestinales, aparición de exantema y cefalea, aunque son bien tolerados incluso en tratamientos prolongados.

La administración intravenosa también es bien tolerada a menos que se extravase o se administra muy rápido o en pacientes deshidratados. Debido a su alcalinidad, con un pH de entre 9 y 11, la extravasación de la droga puede provocar inflamación local, flebitis e incluso aparición de vesículas y necrosis cutánea. Si se administra demasiado rápido o en pacientes deshidratados o con afectación renal preexistente, puede originar nefrotoxicidad reversible. También se han descrito casos de nefropatía obstructiva por la formación de cristales de aciclovir que precipitan en los túbulos renales.

El efecto adverso más importante del aciclovir es su neurotoxicidad. Los síntomas son letargia, confusión, alucinaciones, mioclonias, crisis convulsivas, signos extrapiramidales y alteración del nivel de conciencia. Sucede generalmente en pacientes con afectación de la función renal. Los síntomas generalmente se resuelven solos tras unos días después de suspender el tratamiento, aunque en algunos casos puede ser útil la hemodiálisis, capaz de disminuir la concentración de aciclovir en un 60 %<sup>41</sup>.

El perfil de seguridad del valaciclovir es similar al del aciclovir. Aunque la neurotoxicidad del valaciclovir parece ser menos frecuente, se han descrito en los últimos años casos en humanos, todos en adultos con enfermedad renal avanzada<sup>72-74</sup>.

#### *1.5.2.6. Indicaciones*

El tratamiento con aciclovir no está indicado en pacientes afectados de varicela o herpes zóster inmunocompetentes sin factores de riesgo de varicela grave o complicada<sup>64,69</sup>.

En los casos leves, el beneficio del aciclovir solo se ha demostrado si éste se inicia durante las primeras 24 horas tras a la aparición de las primeras lesiones cutáneas.

En los pacientes inmunodeprimidos o con complicaciones graves, este beneficio sí parece observarse incluso cuando el tratamiento se inicia varios días después del inicio de los síntomas, siempre que no se hayan producido daños irreversibles. En estos casos, se puede obtener algún beneficio adicional, como el acortamiento del tiempo de viremia o la disminución de la aparición de nuevas lesiones<sup>1,75</sup>.

La indicación de iniciar tratamiento con aciclovir oral se restringe a aquellos grupos de pacientes que tiene alto riesgo de padecer una varicela moderada o grave<sup>75</sup>:

- Personas sanas mayores de 12 años de edad
- Personas con enfermedad cutánea crónica.
- Personas con enfermedad pulmonar crónica.
- Personas que reciben tratamiento prolongado con salicilatos.
- Personas que reciben tratamiento con corticoides de corta duración, de forma intermitente o en aerosol.
- Casos secundarios ocurridos en ámbito familiar (solo según algunos expertos).

Los pacientes inmunocompetentes afectados de herpes zóster y con alguno de los factores de riesgo descritos puede beneficiarse del tratamiento con aciclovir oral o intravenoso, según el grado de afectación<sup>69</sup>.

El tratamiento con aciclovir intravenoso se reservará para los siguientes casos<sup>67</sup>:

- Pacientes inmunodeprimidos con varicela o herpes zóster.
- Pacientes con encefalitis por varicela.
- Pacientes con neumonitis por varicela.
- Pacientes con varicela neonatal.

En ensayos clínicos con niños oncológicos, la administración precoz de aciclovir intravenoso disminuyó la aparición de neumonía varicelosa del 45 % al 0 %<sup>67</sup>.

#### *1.5.2.7. Tratamiento de la embarazada*

Tanto el aciclovir como el valaciclovir son fármacos de categoría B, por lo que su uso en mujeres embarazadas está, en general, contraindicado<sup>46</sup>.

Sin embargo, no se han demostrado efectos teratogénicos en las series publicadas de niños expuestos a aciclovir durante el primer trimestre de gestación<sup>76</sup>, lo que ha motivado que se establezcan algunas recomendaciones al respecto en estos casos.

En el caso de las mujeres embarazadas afectas de varicela no complicada, se podría considerar el tratamiento con aciclovir oral o valaciclovir, sobre todo en el caso de gestaciones avanzadas, cuando el riesgo de desarrollar complicaciones sea elevado y el riesgo para el feto sea mínimo. En estos casos, la decisión de tratar o no debe basarse en el criterio clínico pese a la ausencia de indicación aprobada, ya que la baja incidencia de varicela



durante el embarazo hace muy complicado obtener datos suficientes para establecer un balance riesgo-beneficio claro<sup>76</sup>.

En los casos de mujeres embarazadas afectas de varicela grave con signos de neumonitis (disnea, hipoxia, anomalías radiológicas), se recomienda el uso de aciclovir intravenoso, ya que se considera que el beneficio potencial supera a los posibles riesgos<sup>76</sup>.

#### 1.5.2.8. *Varicela neonatal y congénita*

Los hijos de madres que han tenido varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir lo antes posible gammaglobulina hiperinmune o polivalente de título elevado (500 mg/kg). Aun así, el 50% de los recién nacidos tratados pueden desarrollar la enfermedad, pero la gravedad será inferior. Si estos recién nacidos en las siguientes 3 semanas tienen un nuevo contacto deberán recibir otra dosis. La vigilancia estrecha de estos recién nacidos es obligatoria por el riesgo de enfermedad grave. En el caso de que se inicien síntomas de la enfermedad en el neonato, se recomienda el tratamiento con aciclovir intravenoso 10 – 15 mg / kg / dosis, cada 8 horas durante 7 – 10 días<sup>67</sup>.

Los niños nacidos más de 5 – 7 días después de la aparición de las lesiones maternas no están en riesgo de desarrollar una enfermedad grave, como se describió en el apartado de manifestaciones clínicas. No obstante, parece prudente iniciar tratamiento con aciclovir en el caso de aparición de síntomas en el recién nacido. La vía de administración en estos casos dependerá del grado de afectación clínica<sup>76</sup>.

#### *1.5.2.9. Síndrome de varicela congénita*<sup>76</sup>

Las manifestaciones de este síndrome se deben al daño producido por el virus durante el periodo de desarrollo embrionario, por lo que el impacto del tratamiento con antivirales durante el periodo neonatal es limitado.

Sin embargo, no existen datos acerca del potencial beneficio de este tratamiento en el control de los posibles daños debidos a la replicación viral durante el periodo postnatal, por lo que la recomendación de tratar o no tratar en estos casos debe ser individualizada. No obstante, parece prudente iniciar el tratamiento en el caso de que el neonato presente signos de infección activa. La dosis recomendada es de 15 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa. La duración del tratamiento quedará determinada por la demostración del cese de la replicación viral activa ya sea de forma clínica, por la no formación de nuevas lesiones, o a través de pruebas de laboratorio, como la negativización de la PCR a VVZ.



## **1.6. PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN**

### **1.6.1. Vacuna de la varicela<sup>50</sup>**

La vacunación es la medida de profilaxis post-exposición de elección en los casos en que no exista contraindicación para la misma. Cualquiera de las vacunas disponibles pueden usarse en la profilaxis post-exposición si se administra en individuos susceptibles con 12 meses de edad o más, en los 3 días posteriores al contacto (eficacia protectora igual o mayor del 90 %), aunque puede utilizarse hasta transcurridos 5 días. La pauta recomendada es de 2 dosis separadas por un intervalo mínimo de 1 mes.

### **1.6.2. Inmunoglobulina endovenosa (IGEV)<sup>77</sup>**

En los casos en que la vacunación esté contraindicada se podrá realizar inmunización pasiva con inmunoglobulina polivalente o, si está disponible, con inmunoglobulina hiperinmune anti-varicela, con el propósito de prevenir o atenuar la enfermedad.

En cuanto a la inmunoglobulina hiperinmune, existen dos productos, uno comercializado con el nombre de VariZIG<sup>®</sup> y otro como Varitect<sup>®</sup>, aunque ninguno de ellos se encuentra actualmente disponible en España. Es posible conseguirlos a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros pero, dada la urgencia con la que suele estar indicada, ante su ausencia se recomienda la administración de inmunoglobulina polivalente.

Tanto la inmunoglobulina hiperinmune anti-varicela como la inmunoglobulina polivalente están indicados para la profilaxis post-exposición de contactos susceptibles, tan pronto como sea posible, preferiblemente en las primeras 72 horas después de la exposición y no más allá de las 96 horas de la

misma (organismos como los CDC de EE. UU. y la guía australiana amplían la indicación de la inmunoglobulina hiperinmune hasta los 10 días de la exposición<sup>78,79</sup>).

Además del criterio temporal expuesto, deben cumplirse los 4 criterios siguientes a la vez:

1. La persona expuesta es susceptible para padecer la varicela.
2. La persona expuesta tiene riesgo aumentado de padecer una varicela grave:
  - Recién nacidos cuya madre haya iniciado la varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto. Algunas guías señalan un periodo de entre 7 días antes y 7 días después del parto, y la británica señala un plazo de hasta 10 días para ofrecer la inmunoprofilaxis. La profilaxis no está indicada si la madre presenta un herpes zóster.
  - Menores de 12 meses de edad (la vacuna está aprobada a partir de los 12 meses), hospitalizados en salas de pediatría o neonatología:
    - a) En caso de ser hijo de madre sin antecedentes de varicela ni vacunación. Si la madre no recuerda haberla pasado y es imposible realizar serología de forma rápida, se administrará Ig al niño.
    - b) En caso de prematuridad de menos de 28 semanas o peso al nacimiento inferior o igual a 1000 g, aunque la madre tenga antecedente de varicela o vacunación frente a varicela.
  - Inmunodeprimidos, incluido infectados por el VIH con CD4 <15 %.

- Trasplantados de médula ósea, independientemente del estatus frente a varicela previo al trasplante, historia de varicela o vacunación, o serología de varicela positiva.
- Embarazadas.
- Niños con enfermedades cutáneas graves y extensas en los que sea imposible la administración de la vacuna.

3. Ha habido una exposición significativa a una persona con varicela o herpes zóster. Las siguientes situaciones se consideran significativas:

- Contacto domiciliario continuado.
- Contacto en un lugar cerrado durante más de una hora, o más de 15 minutos si el contacto es cara a cara.
- Haber tocado las lesiones activas de varicela o herpes zóster.
- Haber tocado fómites que han tenido contacto con las lesiones activas o secreciones respiratorias de una persona con varicela o herpes zóster diseminado.
- Exposición a inmunodeprimido con herpes zóster localizado.

4. La vacunación antivariola post-exposición está contraindicada

El preparado VariZIG<sup>®</sup>, es para administración preferiblemente intramuscular, aunque también puede administrarse por vía intravenosa. Varitect<sup>®</sup> debe administrarse por vía intravenosa. En la tabla 2 se muestran las dosis de los diferentes preparados.

Tabla 2. Opciones para la inmunoprofilaxis pasiva en personas susceptibles expuestas a la varicela cuando la vacuna esté contraindicada

Tipo de inmunoglobulina	Dosis
Ig polivalente intravenosa	200-400 mg/kg <sup>1</sup>
Ig polivalente intramuscular	100-200 mg/kg (0,6-1,2 ml/kg) <sup>2</sup>
Ig hiperinmune intramuscular <sup>3</sup>	125 unidades por cada 10 kg (máximo 625 UI; mínimo 125 UI)
Ig hiperinmune intravenosa <sup>4</sup>	25 UI / kg (1 ml/kg)

1. El CDC y la AAP recomiendan dosis altas (400 mg/kg)

2. Dosis máxima: 20 ml o 3200 mg.

3. VariZIG<sup>®</sup> (Cangene Corporation, Winnipeg, Canadá). No disponible en España, solo accesible a través de medicamentos extranjeros.

4. Varitect<sup>®</sup> (Madaus). No disponible en España, solo accesible a través de medicamentos extranjeros.

Tomada 77

Ninguno de los dos preparados está indicado en la mujeres gestantes afectas de herpes zóster durante el periodo perinatal, ya que los casos de afectación neonatal documentados en estas circunstancias son verdaderamente excepcionales<sup>5,8</sup>.

### 1.6.3. Aciclovir<sup>50</sup>

Si está indicada la profilaxis y no puede utilizarse la vacuna ni la inmunoglobulina polivalente o hiperinmune, algunas guías recomiendan usar aciclovir. Los datos respecto a la eficacia y seguridad del aciclovir en estas condiciones son escasos y no hay acuerdo respecto a su recomendación.

En caso de usarlo, comenzar entre el séptimo y el décimo día tras el contacto, con dosis de 80 mg/kg/día dividida en 4 dosis (dosis máxima de 800 mg), durante 7 días.

## **1.7. VACUNACIÓN FRENTE A VVZ**

### **1.7.1. Recuerdo histórico breve<sup>3</sup>**

Durante las décadas de 1930 y 1940, se efectuaron varios intentos para proteger a los niños contra la varicela por medio de la transferencia pasiva de anticuerpos obtenidos de pacientes convalecientes de herpes zóster o varicela, que no tuvieron éxito.

En 1962, Ross efectuó una revisión de la escasa bibliografía disponible sobre casos graves de varicela y puso en marcha un estudio clásico sobre el uso de inmunoglobulina para modificar la enfermedad. Tras una vigilancia exhaustiva de casos de varicela producidos entre contactos familiares, detalló los síntomas de la enfermedad y la evolución de las pústulas. Observó que al incrementar, según el peso corporal, las dosis de inmunoglobulina dentro de las 72 horas siguientes a la exposición, se modificaba notablemente el curso de la enfermedad, aunque no se prevenía.

En la década de 1970 se inicia el uso del interferón como herramienta terapéutica, y en 1977 la síntesis del aciclovir por parte de Gertrude Elion constituyó un avance significativo.

En 1974, el grupo de Michiaki Takahashi de la Universidad de Osaka anunció que habían desarrollado una vacuna de virus vivos atenuados, probada con éxito tras prevenir la propagación de un brote de varicela en un hospital<sup>78</sup>. El virus se tomó de las vesículas de un típico caso de varicela que presentaba un niño japonés de 3 años llamado Oka, y que dio nombre a la cepa atenuada. La atenuación de la cepa Oka se consiguió tras 11 pases en cultivos de células pulmonares de embrión humano y 12 pases en células de embrión de cobaya. Aunque se han hecho varios intentos para conseguir



nuevas cepas, la Oka sigue siendo la que se utiliza en las actuales vacunas y es la recomendada por la Organización Mundial de la Salud. La vacuna de Takahashi, producida por el Instituto Biken, se utiliza en Japón y otros países del continente asiático. Inicialmente se registró para uso en pacientes inmunodeprimidos en Japón (1986) y Corea del Sur (1988), aunque se generalizó para uso de toda la población desde 1989.

En Europa, la primera vacuna se registró en 1984. Se utilizó una cepa derivada de la Oka, la cepa Oka/Rit, producida por Smith-Kline Beecham. Esta vacuna, Varilrix<sup>®</sup>, se autorizó en España por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 1997, comercializándose finalmente en 1998.

En la década de 1980, el laboratorio Pasteur Merieux inició estudios para fabricar una vacuna en Francia. Tras más de 14 años de investigación, el grupo de la doctora Gershon obtuvo una nueva variante, la cepa Oka/Merck, que en 1995 fue autorizada por la Food and Drug Administration para Estados Unidos y posteriormente en Alemania y Suecia. Este producto, Varivax<sup>®</sup>, está autorizado por la AEMPS en España desde 2003, donde se comercializa a partir de 2005.

### **1.7.2. Tipos de vacunas**<sup>53,81,82</sup>

Actualmente disponemos en España de dos vacunas monocomponentes frente a la varicela aprobadas, Varivax<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur MSD) y Varilrix<sup>®</sup> (GSK). Está autorizada también una tercera, combinada con las vacunas frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (vacuna tetravírica), pero no está aun

comercializada, aunque si en otros países europeos, por lo que no haremos en adelante mención alguna a la misma. Ambas son vacunas de virus vivos atenuados.

Varivax® contiene VVZ cepa Oka/Merk  $\geq 1350$  unidades formadoras de placas (UFP) producidos en células diploides humanas (MRC-5) y lleva en su composición neomicina y, entre otros excipientes, gelatina y sacarosa.

Varilrix® contiene VVZ cepa Oka/Rit  $\geq 103,3$  UFP obtenidos por propagación en células diploides humanas (MRC-5) y contiene neomicina y excipientes, como el sorbitol.

Ninguna de las dos vacunas contiene adyuvantes. Ambas se presentan en envases de 1 vial de dosis única de polvo más jeringa precargada con disolvente (agua para preparaciones inyectables). Después de reconstituidas, una dosis de cualquiera de las dos vacunas está contenida en 0,5 ml.

Las vacunas frente a la varicela son menos estables que otras vacunas de virus atenuados de uso frecuente y es muy importante la temperatura de almacenamiento, que para las dos vacunas debe ser entre  $+ 2$  y  $+ 8$  °C, debiendo conservarse en su embalaje exterior para protegerlas de la luz y evitar la congelación. Varilrix® permanece estable 24 horas a  $22 - 25$  °C y Varivax® permanece estable a  $15$  °C aproximadamente 4 meses y a  $27$  °C durante 6 horas.

Después de su reconstitución, la vacuna debe ser administrada inmediatamente. No obstante, tras la reconstitución, Varivax® ha demostrado estabilidad durante 30 minutos a una temperatura entre  $+ 20$  y  $+ 25$  °C y Varilrix®, hasta 90 minutos a una temperatura de  $+ 25$  °C y hasta 8 horas en nevera entre  $+ 2$  y  $+ 8$  °C.

El periodo de validez cuando las condiciones de almacenamiento son correctas, es de un máximo de 2 años para ambas vacunas.

### **1.7.3. Vías de administración<sup>81,82</sup>**

Varivax<sup>®</sup> se administra por vía intramuscular o subcutánea. En casos de trombocitopenia o trastornos de la coagulación, debe administrarse exclusivamente por vía subcutánea. Los lugares preferentes de inyección son la región anterolateral del muslo en niños pequeños y la región deltoidea en niños mayores y adultos.

Varilrix<sup>®</sup> debe administrarse únicamente por vía subcutánea, preferentemente en la región tricípital.

Ninguna de las vacunas debe administrarse por vía endovenosa.

### **1.7.4. Administración con otras vacunas y productos biológicos<sup>53,81,82</sup>**

Las vacunas frente a la varicela no deben mezclarse con ninguna otra vacuna o producto en la misma jeringa. Si se considera necesaria la administración simultánea de otras vacunas inyectables o medicamentos, se deben administrar en inyecciones separadas y en diferentes lugares de inyección.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse con cualquier relación temporal a Varilrix<sup>®</sup> y Varivax<sup>®</sup>. Las vacunas de virus o bacterias vivos pueden administrarse simultáneamente con ambas vacunas de varicela. Si no es así, se recomienda un intervalo de, al menos, un mes entre las mismas para evitar una posible interferencia en la respuesta inmunitaria.

En un estudio en el que se administró Varilrix® a niños simultáneamente con vacunas combinadas de parotiditis, sarampión y rubéola, aunque en diferentes lugares de inyección, no hubo evidencia de interferencia inmune significativa entre los antígenos virales vivos<sup>82</sup>.

Varivax® se ha administrado a niños pequeños al mismo tiempo, pero en un lugar de inyección diferente que la vacuna combinada frente a sarampión, parotiditis y rubéola, vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, vacuna frente a la hepatitis B, vacuna frente a difteria/tétanos/tosferina de célula entera y vacuna oral frente a la polio. No hubo evidencia de una diferencia estadísticamente relevante en las respuestas inmunes a ninguno de los antígenos cuando se administraron concomitantemente con Varivax®. No se ha evaluado la administración concomitante de Varivax® y vacunas tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes preparadas a partir de DTPa<sup>81</sup>.

#### *Intercambiabilidad entre ambas vacunas*

Ambas vacunas (Varivax® y Varilrix®) son intercambiables en la pauta de dos dosis recomendada y en cualquier orden, aunque siempre que sea posible debe usarse el mismo preparado para completar el esquema vacunal.

#### *Interferencia con otros productos biológicos*

Tras la transfusión de sangre o plasma o la administración de inmunoglobulina inespecífica humana o de inmunoglobulina específica varicela-zóster, la vacunación debe retrasarse entre 3 y 11 meses debido a la posibilidad de fracaso vacunal por la presencia de anticuerpos varicela-zóster adquiridos pasivamente. Por la misma razón, la administración de cualquiera

de estos productos (a excepción de hematíes lavados), debe retrasarse, al menos, un mes después de la vacunación, salvo que sean absolutamente necesarios.

Debe evitarse también el uso de salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la administración de cualquier dosis de las vacunas frente a la varicela, por el riesgo de síndrome de Reye. En el caso de pacientes en tratamiento previo con ácido acetilsalicílico, se debe esperar a que no haya salicilatos en el organismo. Para ello, se debe conocer la semivida de eliminación del ácido acetilsalicílico en el organismo, que oscila entre 2 y 20 horas. Ésta dependerá no obstante de la dosis administrada, ya que la capacidad de metabolización de los salicilatos es limitada<sup>83</sup>.

#### **1.7.5. Eficacia**<sup>14,81,82</sup>

La eficacia protectora de las vacunas frente a varicela se ha demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados realizados sobre niños sanos. Los primeros ensayos clínicos utilizando distintas concentraciones de virus vivos demostraron una eficacia en niños seronegativos de el 72 – 100 % tras la administración de una sola dosis. Los estudios posteriores compararon la eficacia protectora de los regímenes de una dosis frente a los de dos dosis con ambas cepas vacunales, tanto con Oka/Merk como con Oka/Rit.

En un estudio en el que se usó la cepa Oka/Merck, la eficacia vacunal estimada frente la varicela de cualquier gravedad durante un periodo de observación de 10 años fue del 94 % para una dosis y del 98 % para dos dosis de vacuna monovalente. Ambas pautas demostraron una eficacia frente a varicela grave del 100 %.

La eficacia vacunal de la cepa Oka/Rit se estableció durante un periodo de seguimiento de 35 meses en un ensayo clínico controlado y aleatorizado en niños durante su segundo año de vida. La eficacia vacunal frente a varicela confirmada de cualquier gravedad fue del 65,4 % después de una dosis y del 94,9 % después de la segunda dosis. La eficacia vacunal frente a varicela grave fue del 90,7 % tras la primera dosis y del 99,5 % tras la segunda dosis. En estos ensayos clínicos de eficacia, la relación entre la respuesta primaria de anticuerpos y el riesgo de varicela de brecha posterior se determinó utilizando un modelo estadístico, ya que no se había establecido un marcador apropiado de protección. Se demostró una relación directa entre el título de anticuerpos y la probabilidad de experimentar una varicela de brecha, aunque no se pudo establecer ningún título de anticuerpos concreto a partir del cual se asegure protección total frente a la varicela de brecha.

Usando técnicas de ensayo por inmunoadsorción ligada a enzimas basados en glucoproteínas (gpELISA), se definió un título de anticuerpos post-vacunales de  $\geq 5$  unidades/ml como umbral aproximado de protección para la cepa Oka/Merck, mientras que el umbral determinado mediante técnicas de ELISA convencional fue de  $\geq 50$  mUI/ml.

Además, se midió la respuesta de anticuerpos específicos frente a VVZ mediante inmunofluorescencia (IFA). Se consideró positiva una dilución de 1:4 o superior. Los títulos de anticuerpos determinados por inmunofluorescencia se correlacionaron con los títulos de anticuerpos neutralizantes, encontrándose que un título de IFA de 1:4 o superior en el momento de la exposición al virus se correlaciona con protección frente a la varicela, ya sea tras la vacunación como tras la infección natural.

### **1.7.6. Efectividad<sup>81,82</sup>**

#### **1.7.6.1. *Varivax*<sup>®</sup>**

Los datos de seguimiento de dos estudios observacionales de efectividad en EE. UU. confirmaron que la vacunación sistemática frente a varicela desde el segundo año de vida reduce el riesgo de varicela aproximadamente en un 90 %. Además, el riesgo reducido de varicela se mantuvo a nivel poblacional durante al menos 15 años, tanto en individuos vacunados como en individuos no vacunados. Los datos también sugieren que la vacunación frente a varicela reduce el riesgo de herpes zóster en individuos vacunados.

En el primer estudio, estudio prospectivo de cohortes a largo plazo, aproximadamente 7600 niños vacunados en 1995 con la vacuna frente a varicela en su segundo año de vida fueron seguidos activamente durante 14 años para estimar la incidencia de varicela y herpes zóster. Al final del estudio en 2009, se constató que el 38% de los niños en estudio habían recibido una segunda dosis de la vacuna frente a varicela. Es importante mencionar que en 2006 se comenzó a recomendar la segunda dosis de vacuna frente a la varicela en EE. UU. Durante el seguimiento completo, la incidencia de varicela fue aproximadamente 10 veces más baja entre los niños vacunados que entre los niños de la misma edad en el periodo antes del inicio de la vacunación. La efectividad estimada de la vacuna en el periodo que duró el estudio fue de entre un 73 % y 90 %.

En relación al herpes zóster, durante el periodo de seguimiento, se produjeron menos casos de herpes zóster entre los vacunados frente a varicela que los esperados de acuerdo con la tasa de herpes zóster en niños de la

misma edad que tuvieron varicela previa de tipo salvaje durante el periodo antes de la vacunación (riesgo relativo = 0,61, IC 95 % 0,43 – 0,89). Los casos de varicela en vacunados y de herpes zóster fueron, en general, leves.

En el segundo estudio de vigilancia a largo plazo, se realizaron cinco estudios transversales sobre la incidencia de varicela, cada uno de una muestra aleatoria de aproximadamente 8000 niños y adolescentes de 5 a 19 años de edad, durante 15 años, desde 1995 (periodo pre-vacunal) hasta 2009. Los resultados mostraron en conjunto un descenso gradual de las tasas de varicela de entre un 90 % a un 95 % (aproximadamente de 10 a 20 veces) desde 1995 a 2009 en todos los grupos de edad, tanto en niños y adolescentes vacunados como en no vacunados. Además, se observó un descenso de aproximadamente un 90 % (aproximadamente 10 veces) en las tasas de hospitalización por varicela en todos los grupos de edad.

#### 1.7.6.2. *Varilrix*<sup>®</sup>

El valor protector de la vacuna se ha confirmado en un estudio de efectividad, con un seguimiento a 2 años realizado en 159 profesionales sanitarios adultos. Dos de los 72 vacunados (3 %) que notificaron contactos con casos de varicela natural tras la vacunación, experimentaron una varicela leve. Aproximadamente un tercio de los vacunados mostró un incremento en el título de anticuerpos durante el periodo de seguimiento, indicativo de contacto con el virus, sin evidencia clínica de infección por varicela.

La efectividad de una dosis de *Varilrix*<sup>®</sup>, estimada a partir de diferentes escenarios (brotes, estudios de casos-control y de bases de datos), osciló entre un 20 - 92 % frente a cualquier forma de varicela y entre un 86 – 100 % frente a



varicela moderada o grave. El impacto de una dosis de Varilrix® en la reducción de las hospitalizaciones y de las visitas ambulatorias por varicela en niños fue, de manera global, del 81 % y del 87 % respectivamente.

Los datos de efectividad sugieren que se obtienen un mayor nivel de protección y una disminución de la varicela de brecha después de dos dosis de la vacuna que después de una dosis.

#### **1.7.7. Seguridad<sup>50,84</sup>**

Las vacunas frente a la varicela son en general muy seguras y bien toleradas, tanto en sujetos sanos como en inmunodeprimidos. Las reacciones adversas son generalmente leves y se presentan con una frecuencia que oscila entre el 5 y el 35 % de los vacunados.

Las más frecuentes son reacciones locales en forma de dolor, enrojecimiento o hinchazón.

Los efectos sistémicos son fiebre y exantemas leves que aparecen entre los 5 y 30 días siguientes a la vacunación. Entre un 3 y 5 % de los niños vacunados tienen exantema localizado con escasos elementos máculo-papulosos más que vesiculares en la proximidad del lugar de la inyección. Otro porcentaje similar puede presentar un exantema generalizado. En adolescentes y adultos la frecuencia de reacciones exantemáticas puede ser algo más elevada, sobre todo tras la primera dosis.

El exantema generalizado es más frecuente en los niños con leucemia en los cuales pueden presentarse elementos máculo-papulosos y vesiculosos como una forma leve de varicela. En estos casos con exantema de más de 50 elementos tras la vacunación o de duración mayor de una semana, se

recomienda tratamiento con aciclovir ya que la cepa vacunal es sensible a este fármaco. La caracterización del virus mediante PCR ha demostrado que los exantemas que aparecen en la primera y segunda semana siguiente a la vacunación están causados casi siempre por el virus salvaje, mientras que los que aparecen entre la 3ª y la 6ª semana pueden ser debidos a los 2, aunque predominantemente por el virus vacunal. A efectos prácticos, se considera que es una infección natural previa a la vacunación cuando el exantema variceloso aparece en los primeros 15 días tras la vacuna; varicela vacunal cuando aparece entre los 16 y 42 días; y varicela de brecha, o varicela moderada en individuos vacunados, si aparece después de 42 días tras la vacuna.

Es muy raro que los niños sanos vacunados transmitan el virus a los contactos susceptibles. La transmisión ha ocurrido solamente cuando la persona vacunada desarrolla exantema.

La incidencia de herpes zóster es menor con el virus vacunal que con el virus salvaje. En conjunto se estima que la incidencia de herpes zóster en niños vacunados es de 4 a 12 veces menor que la de niños no vacunados, lo que demuestra que el virus vacunal tiene menor capacidad de reactivación.

En relación al embarazo, tras la vigilancia de 928 mujeres expuestas de forma inadvertida a la vacuna previamente o durante el mismo (95 de los casos mencionados), no se describió ningún caso de varicela congénita, por lo que se deduce que su capacidad teratógena es muy baja. No obstante, no se recomienda vacunar durante el embarazo, ni que la mujer se quede embarazada en el mes siguiente a la administración de la vacuna.

### **1.7.8. Coste-efectividad<sup>14</sup>**

Se han realizado estudios económicos sobre la vacunación frente a varicela en diferentes países europeos, EE. UU., Taiwán, Singapur, Israel y Canadá. Sin embargo, la mayoría de estos estudios usan modelos estáticos en lugar de modelos dinámicos de transmisión. Los modelos dinámicos son más adecuados que los estáticos para valorar el rango completo de efectos relevantes de la vacunación en cuanto a la evaluación económica, incluyendo protección indirecta (inmunidad de rebaño), cambios en la edad de contagio y, potencialmente, en la inmunidad frente al herpes zóster. Algunos modelos también tienen en cuenta el descenso potencial con el paso del tiempo de la protección vacunal.

La nueva información que va surgiendo con respecto a la vacunación o a los mecanismos de desarrollo del herpes zóster pueden resultar en costes adicionales. Éstos podrían surgir, por ejemplo, si se demostrara que es necesario proteger a más adultos ya vacunados durante la infancia y que se encuentren en situación de riesgo, como pueden ser las mujeres vacunadas en edad fértil.

Los estudios que examinan la evolución de la varicela por sí sola sugieren en su mayoría que la vacunación precoz (a los 12 – 24 meses de edad) con una o dos dosis de vacuna es coste-eficaz desde una perspectiva global, incluso cuando se considera el potencial efecto negativo que pudiera tener la ausencia de efecto refuerzo (*booster*) sobre el herpes zóster. Los programas de catch-up dirigidos a niños en su segundo año de vida también podría ser coste-efectivos.

La mayor parte del ahorro se deriva de la prevención de los costes sociales indirectos, fundamentalmente el absentismo laboral debido a la enfermedad y a la necesidad de cuidado de los hijos enfermos de varicela. Desde la perspectiva del sistema sanitario, el ahorro es menor, por lo que solamente algunos estudios concluyen que la vacunación es finalmente coste-efectiva. Sin embargo, la vacunación precoz durante la infancia puede considerarse aún coste-efectiva ya que el coste neto de la intervención genera beneficios sanitarios indiscutibles, incluso si la pérdida de inmunidad frente al zóster no es considerada. Además de estos factores, las consideraciones sobre el coste y la efectividad de la vacuna también influyen en la evaluación de los resultados.

Sólo unos pocos estudios tienen en cuenta el potencial efecto de la vacunación sobre la inmunidad frente al herpes zóster. Estos trabajos son mucho menos optimistas. A medio plazo, se puede esperar un déficit tanto en costes sanitarios como en años de vida ajustados por calidad. Esto significa que el incremento de morbilidad y costes sanitarios ocasionados por el herpes zóster supera al ahorro ocasionado por la vacunación frente a varicela. Sin embargo, a largo plazo (más de 50 años) la vacunación conllevaría un ahorro neto en costes sanitarios y salud pública. Por tanto, el coste-efectividad depende del horizonte temporal que se plantee en el análisis. Si se consideran los efectos a largo plazo, la vacuna puede ser coste-efectiva.

La vacunación centrada en subgrupos específicos de población sí puede ser evaluada de forma realista usando modelos estáticos, ya que los efectos dinámicos (inmunidad de grupo y disminución de inmunidad frente a herpes zóster) de estos programas limitados son probablemente mucho menores. Por

tanto, la vacunación de adolescentes susceptibles puede ser coste-efectiva ya que tendría un impacto mucho menor en la incidencia de herpes zóster. Aunque la vacuna frente a la varicela está actualmente contraindicada en embarazadas, la vacunación de mujeres susceptibles durante el embarazo o puerperio inmediato tras anamnesis y estudio serológico podría ser también coste-efectiva. La vacunación de los trabajadores sanitarios podría ser coste-efectiva desde la perspectiva del empresario. La vacunación de niños previa al trasplante de órganos demostró ser altamente coste-efectiva tanto desde el punto de vista sanitario como del económico. La vacunación de personas inmigrantes parece ser coste-efectiva en los menores de 5 años o si se realiza previamente una prueba serológica para identificar a aquellos individuos susceptibles.

En España existen diversos trabajos que evalúan el coste-efectividad de esta vacunación, aunque no hay unanimidad en el enfoque ni en las conclusiones. Peña-Rey *et al.* publican en 2004 un modelo dinámico a 30 años en el que compara la estrategia de no vacunación frente a la de vacunación de adolescentes susceptibles a los 13 años de edad. Según su estimación, el coste anual a fecha de 2004 de la estrategia de vacunación ascendería a 11 117 416 € frente a los 7 584 495 € de la estrategia de no vacunación, concluyendo por tanto que la estrategia de vacunación presenta una razón incremental de 131 €. Es decir, evitar cada caso nuevo de varicela con la estrategia de vacunar a los adolescentes susceptibles costaría 131 € al Estado. Sin embargo, este trabajo está realizado desde la perspectiva del pagador, el Estado, por lo que no se han tenido en cuenta los costes indirectos derivados de cada caso de varicela<sup>85</sup>.

En el trabajo de Lenne *et al.*, publicado en 2006, se comparan 3 estrategias: no vacunación, vacunación de niños durante el segundo año de vida y vacunación de niños durante el segundo año de vida más catch-up hasta los 11 años de edad durante el primer año de vacunación. Según sus resultados, la vacunación universal supondría un aumento de los gastos por parte del Estado de 1.2 millones de euros al año, aunque resulta claramente coste-efectiva desde una perspectiva global si se incluyen los gastos indirectos, con un ahorro estimado en ese caso de 34,2 millones de euros al año. Incluir el catch-up durante el primer año seguiría siendo coste-eficaz si se tienen en cuenta los costes indirectos, con un ahorro de 148 millones de euros a lo largo de 50 años, pero si se tiene en cuenta solo los costes directos supondría un aumento del gasto por parte del Estado del 3,1 %<sup>86</sup>.

#### **1.7.9. Situación actual de la vacuna**

##### *1.7.9.1. A nivel mundial*

Según los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud y el ECDC en la aplicación de esquemas vacunales de sus respectivas páginas web<sup>87,88</sup>, 46 países en todo el mundo tienen incluida la vacunación frente a la varicela en sus calendarios, al menos para algunos grupos de riesgo específicos. Los datos disponibles en estas aplicaciones, no obstante, no están completos y es posible que no se correspondan con la situación real de cada país.

Excepto los países miembros de la Unión Europea, que se comentarán en el siguiente apartado, el resumen de las recomendaciones nacionales de vacunación frente a varicela recogidas en dichas webs a fecha de 9 de noviembre de 2015 se refleja en la tabla 3.

Según la información de la tabla 3, 30 países contemplan alguna recomendación sobre la vacunación frente a varicela. De ellos, 11 recomiendan una pauta con 2 dosis y en 20 de los 23 de que se dispone el dato, recomiendan la vacunación en la primera infancia. Sólo 3 países, Liechtenstein, Australia y Suiza, recomiendan únicamente la vacunación en el adolescente. En 9 países, la vacunación se recomienda sólo a determinados grupos de riesgo, mientras que la recomendación es universal en los otros 20 países. Sólo Panamá restringe su utilización en los brotes de varicela.

Cabe destacar que la situación de bloqueo en las farmacias comunitarias de la vacuna frente a varicela en España es una experiencia única en el mundo. Ninguno de los países del mundo ha vivido nunca una situación similar con ésta u otra vacuna de demostrada eficacia, ya aprobada por las autoridades pertinentes y ya comercializada desde hacía años.

Región	País	Nº dosis	Edad	País entero	Comentarios
América	Argentina	-	-	Sí	Grupos de riesgo
	Bahamas	2	1 y 4-5 años	Sí	-
	Barbados	1	1 año	Sí	-
	Canadá	1	12, 18 meses o 4-6 años	Sí	Recomendada también para niños mayores y adultos susceptibles
	Costa Rica	1	15 meses	Sí	-
	Ecuador	1	12 meses	Sí	-
	Estados Unidos	2	1 y 4 años	Sí	-
	Granada	-	-	Sí	Grupos de riesgo
	México	1	1 año	Sí	Grupos de riesgo
	Panamá	2	15 y 18 meses	Sí	En brotes
	Paraguay	1	15-23 meses	Sí	Grupos de riesgo
	Santa Lucía	-	-	Sí	Grupos de riesgo
	Trinidad y Tobago	1	> 12 meses	No	Grupos de riesgo
	Uruguay	2	1 y 5 años	Sí	-
Oriente próximo	Arabia Saudí	2	18 meses y 6 años	Sí	-
	Bahréin	2	-	Sí	Grupos de riesgo, convivientes y trabajadores sanitarios
	Emiratos Árabes Unidos	1	12 meses	Sí	-
	Irán	-	-	Sí	Enfermos oncohematológicos y sus hermanos
	Kuwait	-	-	No	Profesionales sanitarios susceptibles
	Omán	1	12 meses	Sí	-
	Qatar	2	12 meses y 4-6 años	Sí	-
Europa*	Israel	2	12 meses y 6 años	Sí	-
	Liechtenstein	2	> 11 años	Sí	Adolescentes susceptibles
	Rusia	1	12 meses	No	-
	Suiza	2	11-15 años	Sí	Adolescentes susceptibles
	Turquía	1	12 meses	Sí	-
Pacífico oeste	Australia	1	10-15 años	Sí	-
	Japón	2	12 y 18 meses	Sí	-
	Nueva Zelanda	-	-	Sí	-
	Corea	1	12-15 meses	Sí	-

*\*Excluidos los países miembros de la UE*



### 1.7.9.2. En Europa<sup>14,87,86</sup>

Existen en el momento actual diferentes políticas sanitarias respecto a la varicela en los diferentes países de la Unión Europea, habiéndose emitido recomendaciones específicas al respecto en 14 de los 28 países miembros (tabla 4). En los 14 países restantes (Bulgaria, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Estonia, Finlandia, Hungría, Irlanda, Lituania, Malta, Países Bajos, Portugal, Rumanía, Suecia) no hay recomendaciones específicas frente a varicela en sus calendarios nacionales.

Tabla 4. Pautas de vacunación frente a varicela en la UE				
País	Nº dosis	Edad	País entero	Comentario
Alemania	2	12 y 15 meses	Sí	Catch-up en niños mayores y adolescentes susceptibles
Austria	2	> 12 meses	Sí	Catch-up en niños mayores y adolescentes susceptibles
Bélgica	2	> 12 años	Sí	Grupos de riesgo y adolescentes susceptibles
Chipre	2	12 meses y 4-6 años	Sí	-
Eslovenia	-	-	-	Grupos de riesgo
España*	2	> 12 años	No	Adolescentes susceptibles. Diferencias regionales.
Francia	2	> 12 años	Sí	Población de riesgo y adolescentes susceptibles
Grecia	2	12 meses y 4-6 años	Sí	-
Italia	2	> 11 años	No	Diferencias regionales
Letonia	1	12-15 meses	Sí	-
Luxemburgo	2	12 y 15-24 meses	Sí	-
Polonia	-	> 12 meses	Sí	Grupos de riesgo
Reino Unido	2	> 12 meses	Sí	Grupos de riesgo
República Checa	2	15 y 21-25 meses	Sí	-
*Situación en España a fecha de 9 de noviembre de 2015				

Sólo Bélgica, España y Francia recomiendan la vacunación en adolescentes susceptibles, mientras que el resto de países la recomiendan a partir de los 12 meses. Todos los países de los que se dispone el dato excepto Letonia recomiendan una pauta de 2 dosis. Cinco de los 14 países (Bélgica, Eslovenia, Francia, Polonia y Reino Unido) recomiendan la vacunación de algunos grupos de riesgo, mientras que en los otros 9 países, la recomendación es universal.

En todos los países salvo Italia y España, las recomendaciones tienen un carácter nacional. La situación de España será detallada en el siguiente apartado. Las diferentes pautas regionales de Italia quedan reflejadas en la tabla 5<sup>14</sup>.

Tabla 5. Pautas de vacunación frente a varicela en Italia			
Región	Año de introducción	Primera dosis	Segunda dosis
Sicilia	2003	2 años	-
Venecia	2005	15 meses	3 años
Puglia	2006	13 meses	5-6 años
Toscana	2008	13-15 meses	5-6 años
Basilicata	2010	13 meses	6 años
Calabria	2010	13-15 meses	5-6 años
Cerdeña	2011	13 meses	6 años
Friuli-Venecia-Gulia	2013	13 meses	6 años

#### 1.7.9.3. En España<sup>89</sup>

La trayectoria y múltiples cambios de actitud por parte de las autoridades sanitarias que han sufrido las vacunas frente a varicela en España constituyen un fenómeno único en el mundo, como se resumirá a continuación.

#### a. Desigualdades territoriales

Desde el año 2005 la recomendación, todavía vigente, por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud es la de vacunar frente a varicela con 2 dosis a los niños de entre 10 y 14 años susceptibles de padecer la enfermedad, además de la vacunación a partir de los 12 meses de los pacientes con factores de riesgo.

Sólo en Navarra, Ceuta y Melilla se realiza una vacunación universal en la primera infancia por recomendación de las Delegaciones de Salud regionales (tabla 6), sin que existan diferencias epidemiológicas en el territorio que justifiquen estas particularidades. La Comunidad de Madrid inició la vacunación universal a los 15 meses de edad con una dosis en el año 2006, aunque se adaptó a las recomendaciones nacionales el noviembre de 2013, pasando a vacunar a los 12 años.

Tabla 6. Pautas de vacunación frente a varicela en España (noviembre 2015)				
Región	Año de introducción	Primera dosis	Segunda dosis	
Navarra	2007	15 meses	3 años	
Ceuta	2009	18 meses	2 años	
Melilla	2009	15 meses	2 años	
Resto CC. AA.	2005*	10 – 12 años	1 mes tras 1ª dosis	

*\*En Madrid, vigente desde noviembre de 2013*

Esta desigualdad quedará por fin resuelta después de que en la reunión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del 30 de julio de 2015 se haya decidido la incorporación de la vacuna frente a varicela al calendario vacunal nacional, pasando a estar financiada por el sistema público en todas las CC. AA. a lo largo del año 2016<sup>90</sup>.

b. Desabastecimiento de la vacuna en las farmacias comunitarias<sup>89</sup>

Además de las particularidades regionales, desde julio de 2013 se están produciendo situaciones de desabastecimiento de la vacuna Varivax<sup>®</sup> en las oficinas de farmacia de casi todas las CC. AA. españolas, circunstancia que ha desconcertado a usuarios, centros sanitarios y farmacéuticos.

La AEMPS no ha emitido ninguna información a través del canal oficial. Sin embargo, sí ha difundido notas escritas de carácter informal a través de los servicios de salud autonómicos, según las cuales ha decidido “no autorizar dosis de vacuna Varivax<sup>®</sup>, salvo las que vayan al sistema de vacunación oficial de la Autoridades Sanitarias o a aquellas áreas en que las mismas han decidido vacunar en la primera infancia.

En la práctica, la situación en nuestro país durante los años 2014 y 2015 es de desabastecimiento forzado de vacunas frente a la varicela en las farmacias, pese a que la European Medicines Agency (EMA) las mantiene autorizadas y recomendadas, todos los países europeos disponen de ellas para su uso en las condiciones autorizadas y la propia AEMPS no ha comunicado ninguna decisión de cambio respecto a la situación de autorización de ambas vacunas en las condiciones específicas de cada una de ellas.

Varias sociedades científicas (Comité Asesor de Vacunas de la AEP (CAV-AEP), Asociación Española de Vacunología (AEV) y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)) han publicado una nota expresando su preocupación por la situación de desabastecimiento de la vacuna contra la varicela<sup>89</sup>.

Los argumentos esgrimidos por la AEMPS, así como la réplica documentada por parte del CAV-AEP, pueden consultarse en la página web del CAV-AEP<sup>89</sup>.

Finalmente, como se ha comentado anteriormente, la incorporación de la vacuna de la varicela en el calendario vacunal nacional a lo largo de 2016 llevará consigo la vuelta a las farmacias comunitarias de este producto, que volverá a estar disponible para su adquisición bajo prescripción facultativa<sup>90</sup>.

Esta esperada noticia pone fin a la situación inverosímil y única en la historia de la vacunología a nivel mundial que hemos estado viviendo en España en los últimos años.

## 2. Objetivos



### **2.1. HIPÓTESIS**

El desabastecimiento de la vacuna frente a la varicela en las farmacias comunitarias ha ocasionado un aumento de las consultas en Urgencias Pediátricas y de las hospitalizaciones a consecuencia de la varicela en la población pediátrica (0 – 14 años).





## **2.2. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el impacto de la retirada de la vacuna frente a la varicela de las farmacias comunitarias sobre el número de consultas a causa de la varicela en Urgencias Pediátricas y sobre el número de pacientes hospitalizados por varicela o sus complicaciones en un hospital de tercer nivel.



### **2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Comparar la frecuencia absoluta y relativa de consultas en Urgencias Pediátricas a consecuencia de la varicela, así como la edad de los pacientes, entre un periodo de tiempo con disponibilidad de la vacuna en las farmacias comunitarias y otro sin ella.
- b. Comparar la frecuencia absoluta y relativa de ingresos hospitalarios por varicela entre un periodo de tiempo con disponibilidad de la vacuna en las farmacias comunitarias y otro sin ella.
- c. Describir las características sociodemográficas, los diagnósticos al ingreso, los hallazgos de la pruebas complementarias realizadas, el tratamiento recibido y la evolución de la población pediátrica con varicela ingresada en un hospital terciario.
- d. Estimar la cobertura vacunal frente a varicela y el volumen de población susceptible a la enfermedad entre los menores de 12 años de edad en la provincia de Málaga y comparar estas cifras entre un periodo de tiempo con disponibilidad de la vacuna en las farmacias comunitarias y otro sin ella



### 3. Material y métodos



### **3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

#### **3.1.1. Tipo de estudio**

Estudio retrospectivo, observacional y analítico de las consultas en Urgencias Pediátricas y los ingresos en la planta de hospitalización pediátrica y la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) a consecuencia de la varicela, sus complicaciones o circunstancias relacionadas con la misma.

#### **3.1.2. Ámbito del estudio**

Se analizarán pacientes atendidos en el Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga.

#### **3.1.3. Extensión temporal**

Se estudiará el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014.

#### **3.1.4. Población de estudio**

##### **3.1.4.1. Urgencias Pediátricas**

Niños de hasta 14 años de edad que consultan en el Área de Urgencias Pediátricas durante el periodo temporal referido y en cuyo diagnóstico al alta aparece el vocablo “varicela”.



**3.1.4.2. *Planta de Hospitalización y Cuidados Críticos Pediátricos***

Niños de hasta 14 años de edad que ingresan durante el periodo referido y que son diagnosticados según la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su edición novena (CIE-9) de varicela (código 052.9), alguna de sus complicaciones (códigos 052.8, 052.7 y 052.1) o contacto con varicela (código V01.71).

## **3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN**

### **3.2.1. Pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas**

Tanto la obtención de las cifras consultas totales de cada año como la información de las consultas debidas a la varicela se obtendrán a través de la aplicación *Microstrategy*<sup>®</sup> perteneciente al software *Diraya*<sup>®</sup> del Sistema Andaluz de Salud, utilizado en el Área de Urgencias de Pediatría para las tareas de gestión sanitaria, asistencia clínica y explotación de datos.

Aunque la aplicación *Diraya*<sup>®</sup> para asistencia en Urgencias permite la codificación según CIE-9 de los diagnósticos emitidos en cada consulta, el porcentaje de profesionales que hacen uso de esta codificación es prácticamente nulo. En lugar de la codificación por diagnóstico CIE-9, la práctica totalidad de facultativos registran los diagnósticos en forma de texto libre, por lo que se optará por realizar una búsqueda con el descriptor “varicela” en el campo del diagnóstico entre todos los pacientes que consultaron en Urgencias Pediátricas durante los años comprendidos en el estudio.

Una vez obtenido el listado de consultas de cada año, se revisarán los diagnósticos de forma individualizada y se descartarán las consultas que no se correspondan con verdaderos casos de varicela y aquellas en las que no exista certeza diagnóstica por parte del facultativo. El diagrama con los datos concretos de los casos excluidos se puede consultar en el apartado de resultados.

### **3.2.2. Pacientes ingresados en planta de hospitalización pediátrica**

Para la obtención de las historias de los pacientes ingresados en planta de hospitalización pediátrica, se utilizarán dos fuentes diferentes.

Por un lado, se solicitará el listado del conjunto mínimo básico de datos (CMDB) correspondiente al periodo y a los códigos CIE-9 ya referidos. Las historias localizadas por esta vía se han podido revisar a través del programa informático vigente en mayo de 2015 en el hospital.

Por otro, se realizará una búsqueda manual en los archivos de la Sección de Infectología Pediátrica, ubicada en la 6ª planta del Hospital Materno-Infantil de Málaga. En esta planta se encuentran las únicas habitaciones de aislamiento destinadas a pacientes no oncohematológicos, por lo que todos los niños que ingresan por varicela o la desarrollan durante su estancia se ubican en ella, a no ser que precisen ingreso en UCIP.

Los casos de varicela que se han dado en pacientes que ya estaban ingresados por otro motivo o en pacientes que, durante el curso de una varicela activa, han ingresado por causas ajenas a ésta, se registrarán aparte como casos intercurrentes. También se registrarán aparte los casos de varicela nosocomial.

Dado el periodo de incubación de la enfermedad, se considerará como varicela intercurrente a aquel caso que haya sucedido durante los primeros 14 días de estancia hospitalaria en pacientes ingresados por otros motivos y en los que no exista un diagnóstico médico de varicela nosocomial. Así mismo, se considerarán casos de varicela adquirida en el hospital aquellos casos que se inicien después de los primeros 14 días de estancia hospitalaria o tengan un diagnóstico médico de varicela nosocomial.

### **3.2.3. Pacientes ingresados en UCIP**

La información de los pacientes ingresados en Cuidados Críticos según el CMDDB se obtendrá mediante el software UCICX<sup>®</sup> (Schneider Electric), utilizado para la asistencia y gestión en el Área de Cuidados Críticos Pediátricos.

### **3.2.4. Población pediátrica de Málaga**

Se obtendrán los datos oficiales del Ayuntamiento de Málaga de población pediátrica (de 0 a 14 años) en el área metropolitana para cada año estudiado, disponibles en la web:

[http://gestrisam.malaga.eu/portal/menu/seccion\\_0010/secciones/subSeccion\\_0001](http://gestrisam.malaga.eu/portal/menu/seccion_0010/secciones/subSeccion_0001).

Para los cálculos que impliquen a la población de la provincia de Málaga, los datos oficiales de población se obtendrán del Instituto Nacional de Estadística para la provincia de Málaga en los años estudiados, disponibles en la web:

<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/&file=inebase>

### **3.2.5. Cobertura vacunal y población susceptible a la varicela en la provincia de Málaga**

Los datos de venta en las farmacias comunitarias y en los centros privados de la provincia de Málaga de las dos vacunas frente a la varicela disponibles en España (Varivax<sup>®</sup> y Varilrix<sup>®</sup>), así como la estimación del porcentaje de vacunas vendidas que se administran como primera dosis durante el segundo año de vida, serán cedidos por Sanofi-Pasteur-MSD, empresa que comercializa la vacuna frente a la varicela de uso ambulatorio (Varivax<sup>®</sup>).

A partir de estos datos y de la incidencia de varicela para cada tramo de edad en España referidas en el último Informe sobre la situación de la varicela y el herpes zóster en España publicado por el Centro Nacional de Epidemiología a través del Instituto de Salud Carlos III<sup>42</sup>, se hará una estimación de la población susceptible de padecer varicela en la provincia de Málaga. Para ello, se obtendrán los datos de población para cada año de edad y se le restará el número acumulado de niños vacunados según las estimaciones y el número acumulado de niños que pasarán naturalmente la enfermedad, obteniéndose así la cifra de niños susceptibles de contraer la varicela.

### 3.3. VARIABLES DE ESTUDIO

#### 3.3.1. Pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas

3.6.1.1. *Edad expresada en meses*: variable cuantitativa continua.

3.6.1.2. *Fecha de consulta*: se han recogido únicamente los datos referentes al mes y año de la consulta, considerándose para el análisis variables cualitativas polidicotómicas.

#### 3.3.2. Pacientes hospitalizados

##### 3.3.2.1. *Variables epidemiológicas*:

- Edad expresada en meses: variable cuantitativa continua.
- Sexo: variable dicotómica.
- Raza: variable cualitativa polidicotómica con las siguientes categorías: España, África, Asia, Europa del este y Sudamérica.
- Fecha de ingreso: se han recogido únicamente los datos referentes a mes y año de la consulta, considerándose para el análisis variables polidicotómicas.
- Estancia hospitalaria expresada en días: variable cuantitativa continua.

3.3.2.2. *Número de dosis recibidas de vacuna frente a la varicela*: variable cuantitativa discreta.

3.3.2.3. *Diagnósticos al alta*: variable cualitativa polidicotómica con las siguientes categorías: sobreinfección cutánea superficial, sobreinfección cutánea profunda (piomiositis), artritis séptica, osteomielitis, neumonía (típica, atípica o indeterminada), ataxia cerebelosa, varicela congénita, varicela neonatal y contacto con varicela.

3.3.2.4. *Datos analíticos*: realizados en las primeras 48 horas de estancia:

- Hemograma: hemoglobina (g/dl), leucocitos (células/cc), neutrófilos absolutos (células/cc), linfocitos absolutos (células/cc), plaquetas (células/cc). Variables cuantitativas continuas.
- Reactantes de fase aguda: proteína C reactiva (mg/l) y procalcitonina (ng/ml). Variables cuantitativas continuas.
- Hemocultivo: variable dicotómica (resultado positivo – negativo) y polidicotómica (bacteria aislada).
- Cultivo de piel o abscesos: variable dicotómica (resultado positivo – negativo) y polidicotómica (bacteria aislada).

**3.3.2.5. Tratamiento recibido:**

- Antibioticoterapia sistémica: variable polidicotómica con las siguientes categorías: penicilina, ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona, cloxacilina, vancomicina, piperacilina-tazobactam, meropenem, clindamicina, linezolid.
- Vía de administración del antibiótico sistémico: variable polidicotómica con las siguientes categorías: intravenoso, oral, intramuscular.
- Duración en días de cada antibiótico sistémico: variable cuantitativa continua.
- Duración total en días de tratamiento antibiótico parenteral por paciente: variable cuantitativa continua.
- Aciclovir sistémico: variable dicotómica (sí – no).
- Vía de administración del aciclovir sistémico: variable polidicotómica con las siguientes categorías: intravenoso, oral.
- Duración en días del tratamiento con aciclovir: variable cuantitativa continua.
- Número de dosis de inmunoglobulina endovenosa recibidas: variable cuantitativa discreta.





### **3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **3.4.1. Análisis descriptivo**

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo de las variables recogidas mediante una medida de tendencia central y medidas de dispersión:

- En las variables cuantitativas continuas que sigan una distribución normal se determinará la media, la desviación típica, el rango intercuartílico y el rango.
- En las variables cuantitativas que no sigan una distribución normal, se determinará la mediana y rango intercuartílico.

En las variables cualitativas, se determinarán las frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes.

#### **3.4.2. Análisis comparativo**

La comparación entre una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa se realizará mediante el análisis de la T-student, si se cumplen los supuestos necesarios para su aplicación. En caso de no cumplirse, se aplicará el equivalente en pruebas no paramétricas.

La comparación entre una variable cualitativa de más de dos categorías, como es el caso de los años analizados en el estudio, con una variable cuantitativa se realizará mediante el test ANOVA y, si se encuentran diferencias estadísticamente significativas, se analizarán con test *post-hoc* mediante el test de Tukey para comparaciones múltiples. En caso de distribución no normal de la variable cuantitativa se empleará el test de Kruskal-Wallis.

Para la comparación de dos proporciones entre variables cualitativas se utilizará el test  $\chi^2$ .

El nivel de significación estadística se establece en  $p < 0,05$ . En los casos que precisan de comparación mediante  $\chi^2$  de más de una pareja, se dividirá el p-valor entre el número de parejas comparadas.

Para estudiar la posible relación entre la población susceptible estimada de varicela en la provincia de Málaga y el número tanto de consultas por varicela en Urgencias Pediátricas como de ingresos por varicela, se realizará un análisis de regresión lineal simple.

#### **3.4.3. Programa estadístico**

Para el tratamiento estadístico de los datos, se empleará el programa informático SSPS® para MacOS® versión 21.0 (SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor; Chicago, Illinois 60606, USA).

## 4. Resultados



## **4.1. PACIENTES CON VARICELA ATENDIDOS EN URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

### **4.1.1. Asistencia a Urgencias Pediátricas**

Durante el periodo 2008 – 2014, en el Área de Urgencias del Hospital Materno-Infantil de Málaga, se han producido un total de 709 741 consultas (media de 101 391,57 consultas/año), de las que 591 149 (83,29 % del total de consultas, con una media de 84 449,86 consultas/año) han correspondido a la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. Las otras 118 529 constituyeron consultas a los Servicios de Traumatología Infantil o Cirugía Pediátricas (figura 1).

A partir de este momento, se utilizará el término “Urgencias pediátricas” para hacer referencia a la atención en Urgencias por parte de los profesionales pertenecientes a la UGC de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas exclusivamente (n= 591 149). No se volverá a hacer mención de las consultas de Urgencias en otros servicios (Cirugía Pediátrica y Traumatología) ni a las consultas totales en Urgencias atendidas en el hospital salvo que se especifique de forma explícita.

Se ha observado un descenso global y progresivo del número de consultas totales en Urgencias Pediátricas. Así, en 2009, año con el mayor número de consultas del periodo de estudio, se han producido un total de 90 509 consultas. Esta cifra ha ido descendiendo, de forma prácticamente constante, hasta alcanzar, en el año 2014, un total de 80 397 consultas (año de menor número de consultas del periodo). Esto ha supuesto un descenso global de 10 112 consultas (11,17 %) en un periodo de 5 años, con un descenso medio anual de 2022,4 consultas (2,23 %) (figura 1).

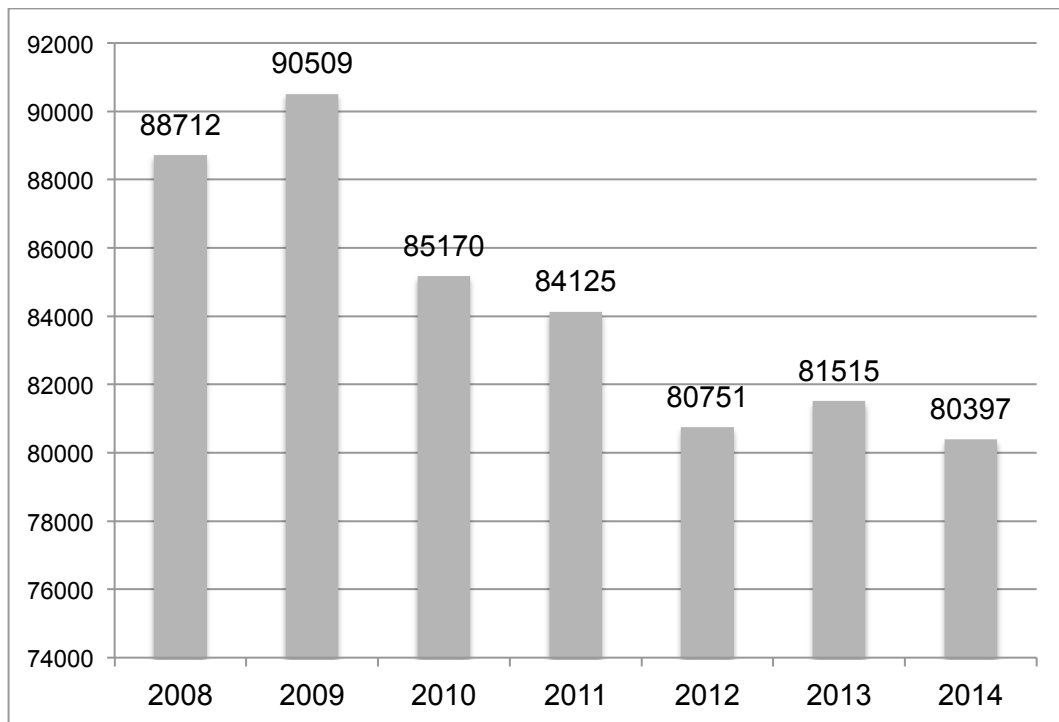


Figura 1. Distribución anual de las consultas a Urgencias Pediátricas del Hospital Materno-Infantil de Málaga durante el periodo 2008 – 2014 (n total= 591 149).

Dado que se dispone del número de consultas totales al Servicio de Urgencias Pediátricas pero no del número de reconsultas durante el periodo de estudio, no es posible conocer el número de pacientes reales durante este periodo, por lo que es imposible estudiar la existencia de diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.1.2. Consultas por varicela atendidas en Urgencias Pediátricas

De las consultas en Urgencias Pediátricas durante el periodo de estudio, 4016 (0,68 % del total) han sido a causa de la varicela. De ellas, se han descartado 70 casos por haberse planteado el diagnóstico diferencial con otras patologías (prurigo, urticaria, etc.) en el juicio clínico definitivo al alta, por lo que no se han considerado diagnósticos seguros. Por tanto, solo se han analizado las 3946 consultas restantes, lo que supone un 0,67 % de las consultas a

Urgencias Pediátricas y un 0,56 % del total de pacientes atendidos en Urgencias del Hospital Materno-Infantil, incluidos los pacientes de Traumatología y Cirugía Pediátricas, durante el periodo estudiado (figura 2).

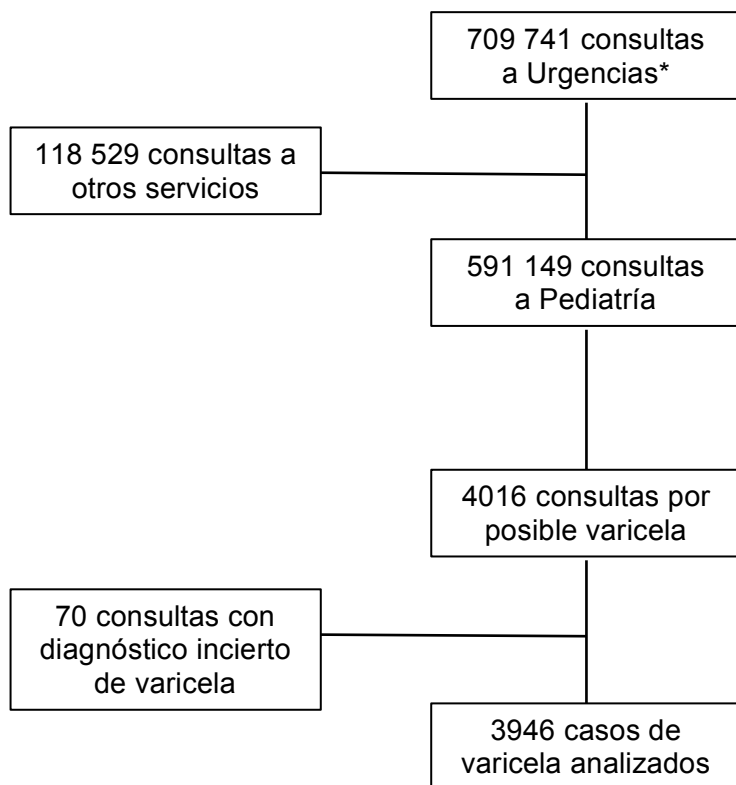


Figura 2. Esquema de procedencia de la muestra analizada en Urgencias Pediátricas.

\* Consultas totales atendidas en el Área de Urgencias del Hospital Materno-Infantil de Málaga.

#### 4.1.3. Distribución anual de las consultas

El 2014 ha sido el año en el que se han registrado más consultas a causa de varicela, con 737 consultas (0,93 % del total de las Urgencias Pediátricas en ese año), mientras que 2012 ha sido el año en el que se han producido menos casos, con 387 consultas (0,48 % del total). En la figura 3 se muestra el número de pacientes con varicela atendidos cada año con relación



al total de pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas y se compara el porcentaje de consultas debidas a varicela sobre el total de consultas por año de estudio.

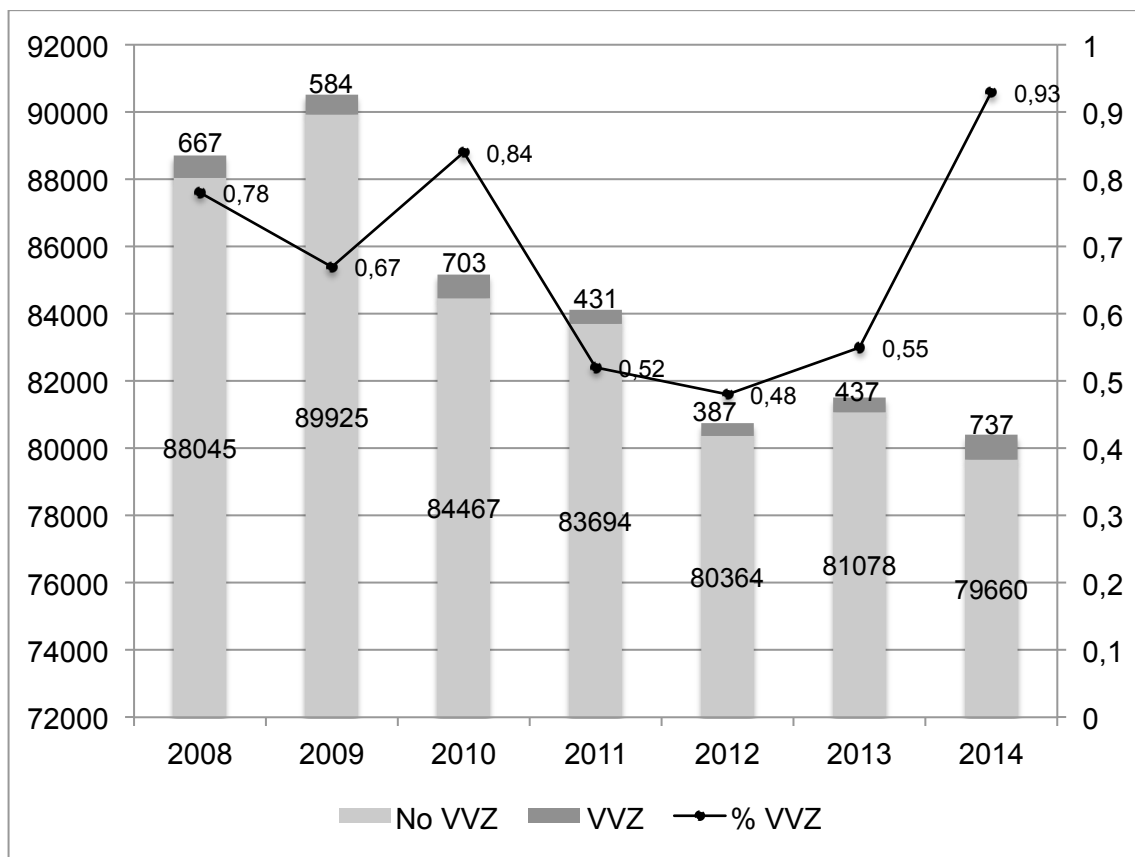


Figura 3. Barras: Distribución anual de pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas (barras oscuras) con relación al número total de consultas (barras claras).

Línea: Porcentaje de pacientes con varicela (n total= 3946) respecto al total de pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas.

Se han realizado tablas de contingencia 2 x 2 comparando el número de consultas por año debidas a la varicela entre el total de consultas a Urgencias Pediátricas mediante el test de  $\chi^2$  (tablas 7 – 12).

El análisis demuestra que el porcentaje de consultas por varicela en Urgencias Pediátricas ha sido mayor de forma estadísticamente significativa en 2014 que en el resto de años excepto 2010. Como ya se apuntó en Material y Métodos, al realizarse comparaciones entre 6 parejas (2014 vs 2008, 2014 vs 2009, 2014 vs 2010, 2014 vs 2011, 2014 vs 2012 y 2014 vs 2013), el p-valor considerado como significativo se ha dividido entre 6, quedando establecido para esta comparación en  $0,05/6 = 0,008$ .

Tabla 7. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en 2014 vs 2008.

		Varicela	No varicela	Total
<b>Año</b>	2014	737	79 660	<b>80 397</b>
	2008	667	80 045	<b>88 712</b>
<b>Total</b>		<b>1404</b>	<b>167 705</b>	<b>169 109</b>
		<i>Chi cuadrado= 13,92</i>		<i>p= 0,0002</i>

Tabla 8. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en 2014 vs 2009.

		Varicela	No varicela	Total
<b>Año</b>	2014	737	79 660	<b>80 397</b>
	2009	584	89 925	<b>90 509</b>
<b>Total</b>		<b>1440</b>	<b>164 127</b>	<b>170 906</b>
		<i>Chi cuadrado= 40,91</i>		<i>p= 0,0000</i>

Tabla 9. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en 2014 vs 2010.

		Varicela	No varicela	Total
<b>Año</b>	2014	737	79 660	<b>80 397</b>
	2010	703	84 467	<b>85 170</b>
<b>Total</b>		<b>1440</b>	<b>164 127</b>	<b>165 567</b>
		<i>Chi cuadrado 4,00</i>		<i>p= 0,0456</i>

Tabla 10. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en 2014 vs 2011.

		Varicela	No varicela	Total
<b>Año</b>	2014	737	79 660	<b>80 397</b>
	2011	431	83 694	<b>84 125</b>
<b>Total</b>		<b>1168</b>	<b>163 354</b>	<b>164 152</b>
		<i>Chi cuadrado 95,36</i>		<i>p= 0,0000</i>

Tabla 11. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en 2014 vs 2012.

		Varicela	No varicela	Total
<b>Año</b>	2014	737	79 660	<b>80 397</b>
	2012	387	80 364	<b>80 751</b>
<b>Total</b>		<b>1124</b>	<b>160 024</b>	<b>161 148</b>
		<i>Chi cuadrado 111,31</i>		<i>p= 0,0000</i>

Tabla 12. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en 2014 vs 2013

		Varicela	No varicela	Total
<b>Año</b>	2014	737	79 660	<b>80 397</b>
	2013	437	81 078	<b>81 515</b>
<b>Total</b>		<b>1174</b>	<b>160 738</b>	<b>161 912</b>
		<i>Chi cuadrado 81,45</i>		<i>p= 0,0000</i>

#### 4.1.4. Distribución mensual de las consultas

El mes en el que se han producido más consultas de forma acumulada fue junio, con 774 casos (19,6 % del total de casos), mientras que el mes con menos visitas acumuladas ha sido septiembre, con 47 casos (1,2 % del total de casos) (figuras 3 y 4 y tablas 13 y 14).

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

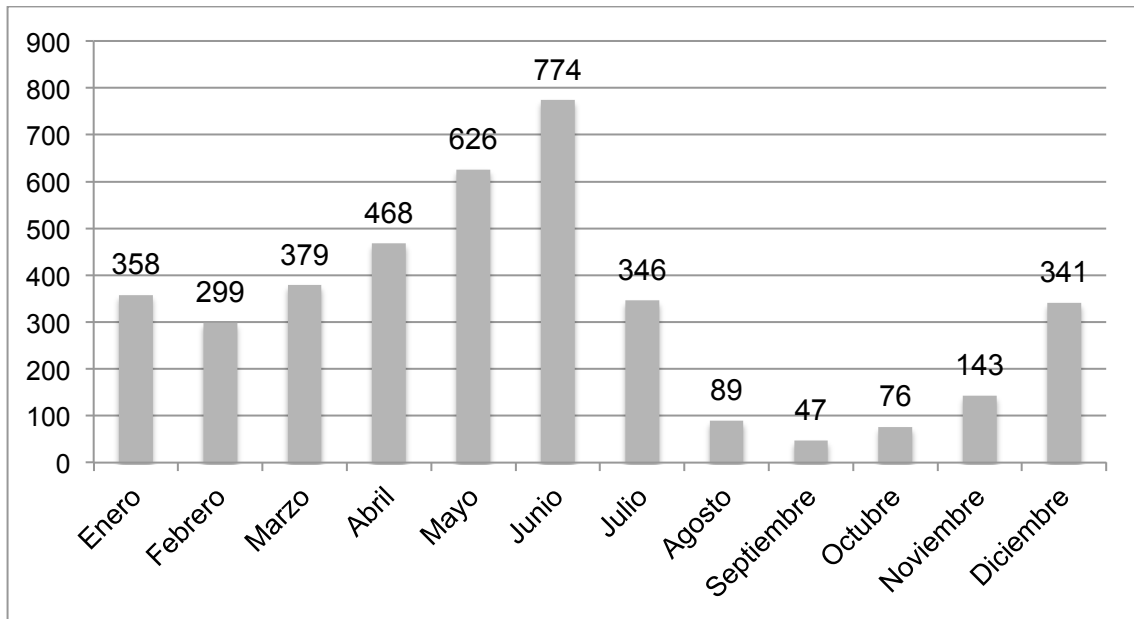


Figura 4. Número de pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas acumulado por meses durante el periodo 2008 – 2014.

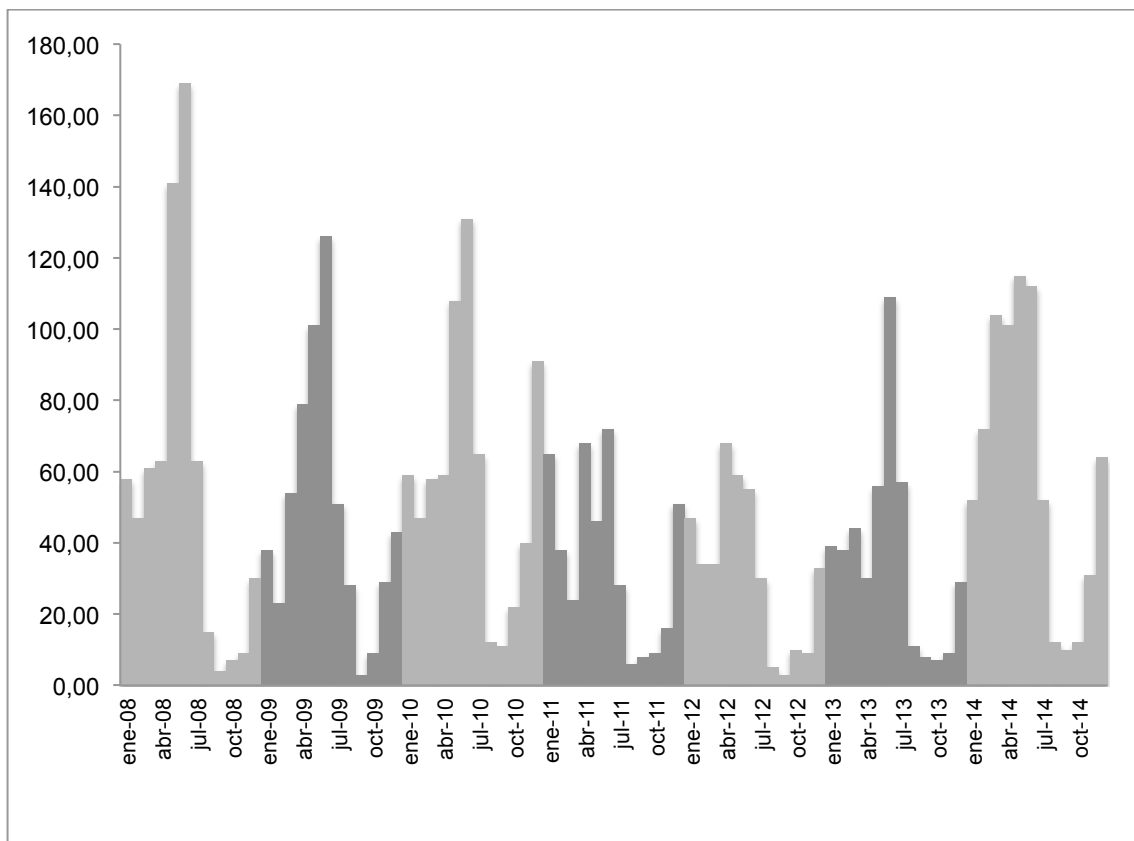


Figura 5. Desglose mensual del número de pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el periodo 2008 – 2014.

4. Resultados

4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

Tabla 13. Distribución mensual del número de pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas y porcentaje respecto al total de consultas atendidas en Urgencias Pediátricas.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
<b>Enero</b>	58	38	59	65	47	39	52	358
	0,65 %	0,04 %	0,07 %	0,08 %	0,06 %	0,05 %	0,06 %	0,06 %
<b>Febrero</b>	47	23	47	38	34	38	72	299
	0,53 %	0,03 %	0,06 %	0,05 %	0,04 %	0,05 %	0,09 %	0,05 %
<b>Marzo</b>	61	54	58	24	34	44	104	379
	0,69 %	0,06 %	0,07 %	0,03 %	0,04 %	0,05 %	0,13 %	0,06 %
<b>Abril</b>	63	79	59	68	68	30	101	468
	0,07 %	0,09 %	0,07 %	0,08 %	0,08 %	0,04 %	0,13 %	0,08 %
<b>Mayo</b>	141	101	108	46	59	56	115	626
	0,16 %	0,11	0,13 %	0,05 %	0,07 %	0,07 %	0,14 %	0,11 %
<b>Junio</b>	169	126	131	72	55	109	112	774
	0,19 %	0,14 %	0,15 %	0,08 %	0,07 %	0,13 %	0,14 %	0,13 %
<b>Julio</b>	63	51	65	28	30	57	52	346
	0,07 %	0,06 %	0,08 %	0,03 %	0,04 %	0,07 %	0,06 %	0,06 %
<b>Agosto</b>	15	28	12	6	5	11	12	89
	0,02 %	0,03 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,02 %
<b>Septiembre</b>	4	3	11	8	3	8	10	47
	0,00 %	0,00 %	0,01 %	0,01 %	0,00 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
<b>Octubre</b>	7	9	22	9	10	7	12	76
	0,01 %	0,01 %	0,03 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,07 %
<b>Noviembre</b>	9	29	40	16	9	9	31	143
	0,01 %	0,03 %	0,05 %	0,02 %	0,01 %	0,01 %	0,04 %	0,02 %
<b>Diciembre</b>	30	43	91	51	33	29	64	341
	0,03 %	0,05 %	0,11 %	0,06 %	0,04 %	0,03 %	0,08 %	0,06 %
<b>Total</b>	667	584	703	431	387	437	737	3946
	0,8 %	0,6 %	0,8 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,9 %	0,67 %

En negrita el mes con más consultas acumuladas por varicela

Tabla 114. Distribución mensual del número de pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas y porcentaje respecto al total de consultas atendidas por varicela en cada año.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
<b>Enero</b>	58	38	59	65	47	39	52	358
	8,70 %	6,51 %	8,39 %	15,08 %	12,14 %	8,92 %	7,06 %	9,07 %
<b>Febrero</b>	47	23	47	38	34	38	72	229
	7,05 %	3,94 %	6,69 %	8,82 %	8,79 %	8,70 %	9,77 %	7,58 %
<b>Marzo</b>	61	54	58	24	34	44	104	379
	9,15 %	9,25 %	8,25 %	5,59 %	8,79 %	10,07 %	14,11 %	9,60 %
<b>Abril</b>	63	79	59	68	68	30	101	468
	9,45 %	13,53 %	8,39 %	15,78 %	17,57 %	6,86 %	13,70 %	11,86 %
<b>Mayo</b>	141	101	108	46	59	56	115	626
	21,14 %	17,29 %	15,36 %	10,67 %	15,25 %	12,81 %	15,60 %	15,86 %
<b>Junio</b>	169	126	131	72	55	109	112	774
	25,34 %	21,58 %	18,63 %	16,71 %	14,21 %	24,94 %	15,20 %	19,61 %
<b>Julio</b>	63	51	65	28	30	57	52	346
	9,45 %	8,73 %	9,25 %	6,50 %	7,75 %	13,04 %	7,06 %	8,77 %
<b>Agosto</b>	15	28	12	6	5	11	12	89
	2,25 %	4,79 %	1,71 %	1,39 %	1,29 %	2,52 %	1,63 %	2,26 %
<b>Septiembre</b>	4	3	11	8	3	8	10	47
	0,60 %	0,51 %	1,56 %	1,86 %	0,78 %	1,83 %	1,36 %	1,19 %
<b>Octubre</b>	7	9	22	9	10	7	12	76
	1,05 %	1,54 %	3,13 %	2,09 %	2,58 %	1,60 %	1,63 %	1,93 %
<b>Noviembre</b>	9	29	40	16	9	9	31	143
	1,35 %	4,97 %	5,69 %	3,71 %	2,36 %	2,06 %	4,21 %	3,62 %
<b>Diciembre</b>	30	43	91	51	33	29	64	341
	4,50 %	7,36 %	12,94 %	11,83 %	8,53 %	6,64 %	8,68 %	8,64 %
<b>Total</b>	667	584	703	431	387	437	737	3946
	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

En negrita el mes con más consultas acumuladas por varicela

#### 4.1.5. Edad

La edad media de los pacientes atendidos por varicela durante el periodo de estudio ha sido de 47,60 meses, con una desviación típica de 32,52, un rango intercuartílico de 24 a 60 meses y un rango de entre 0,2 y 158 meses. La distribución y otros datos relativos a la edad de los pacientes queda reflejada en las figuras 6 – 8 y en la tabla 15.

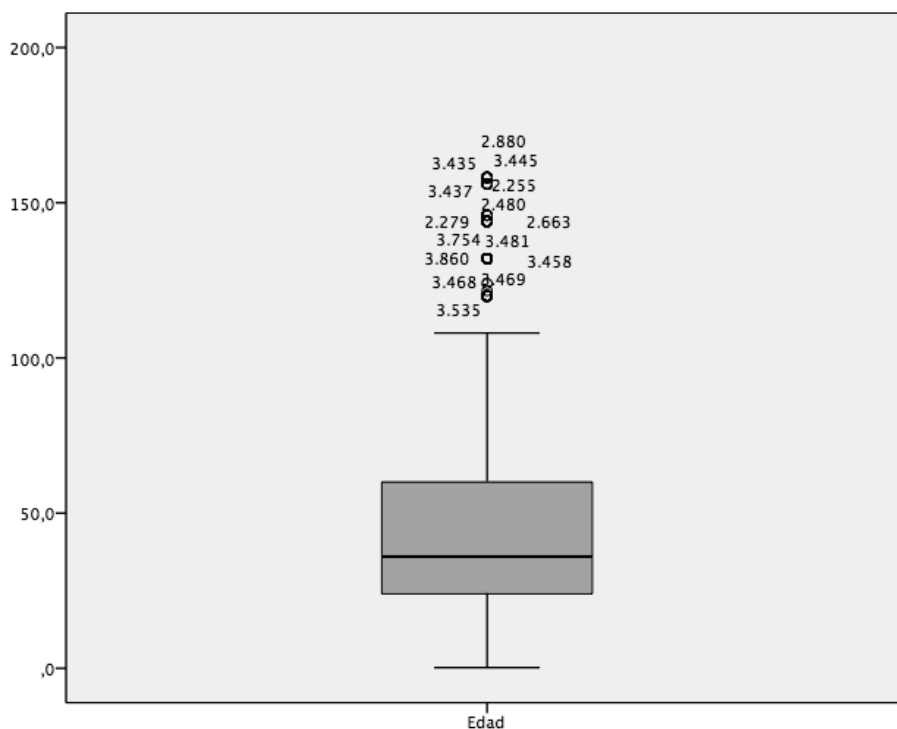


Figura 6. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el periodo 2008 – 2014.

4. Resultados  
4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

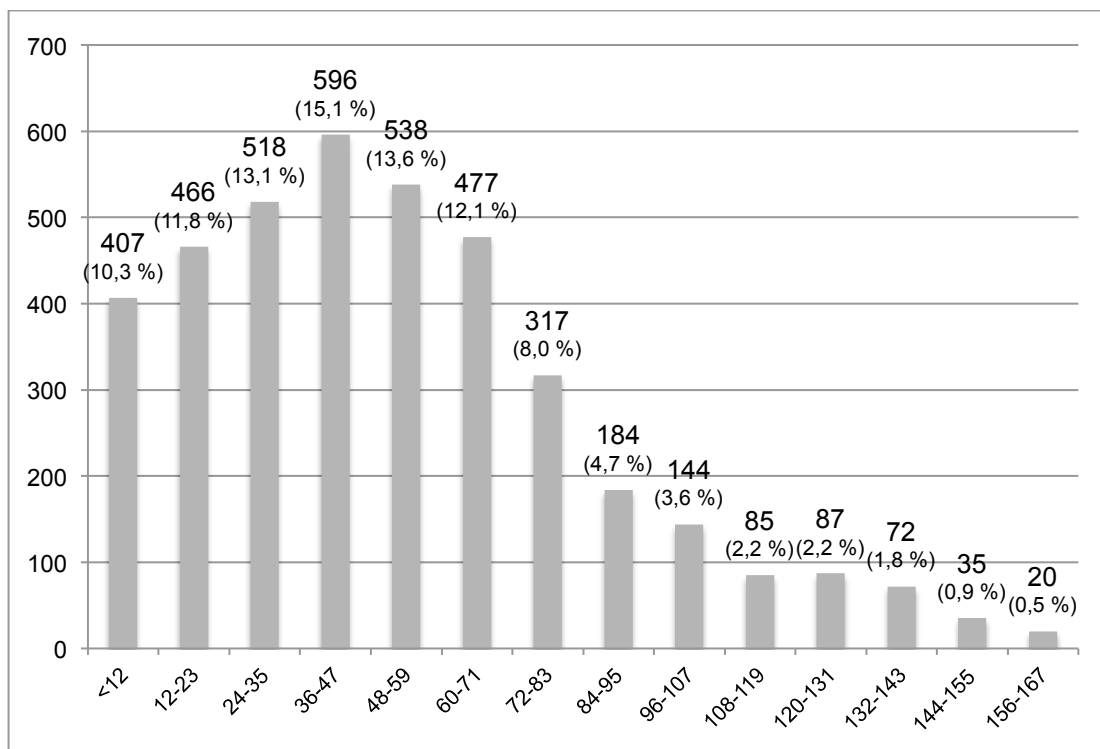


Figura 7. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en el periodo 2008 – 2014.

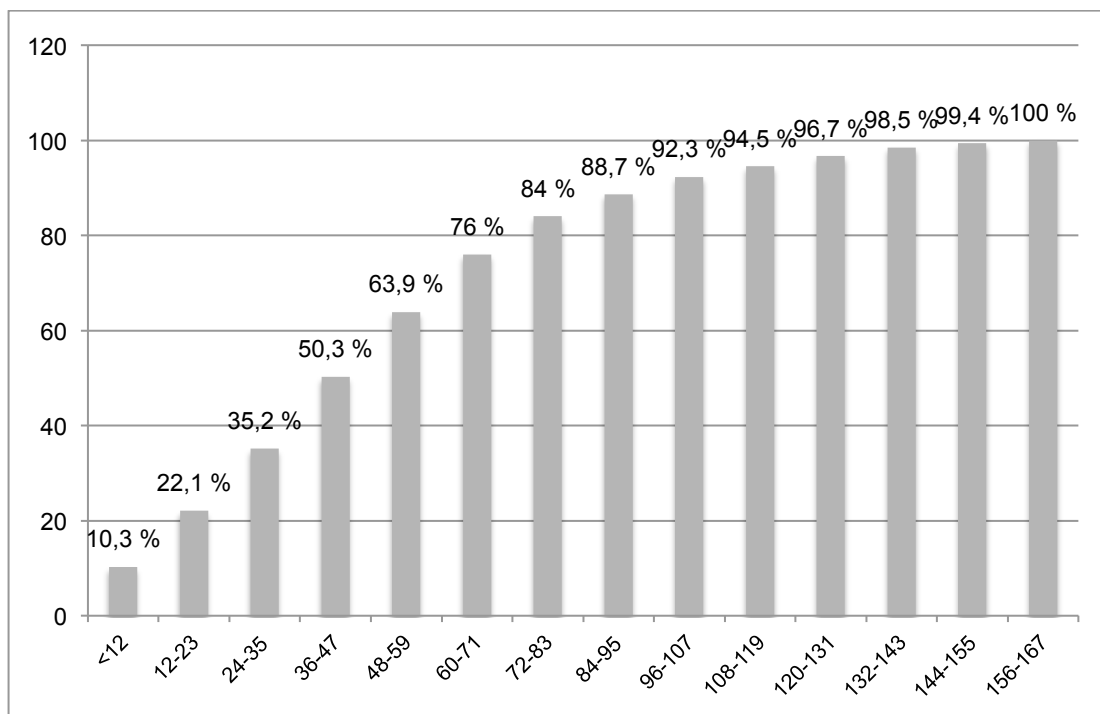


Figura 8. Porcentaje acumulado por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas en el periodo 2008 – 2014.

Tabla 14. Distribución anual por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas y porcentaje respecto al total anual de consultas por varicela.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
<b>&lt;12</b>	75 (11,24 %)	61 (10,45 %)	83 (11,81 %)	50 (11,60 %)	34 (8,79 %)	44 (10,07 %)	60 (8,14 %)	407 (12,27 %)
<b>12-23</b>	79 (11,84 %)	69 (11,82 %)	73 (10,38 %)	53 (12,30 %)	53 (13,70 %)	4 (9,84 %)	96 (13,03 %)	466 (11,81 %)
<b>24-35</b>	87 (13,04 %)	76 (13,01 %)	<b>128</b> <b>(18,21 %)</b>	56 (12,99 %)	51 (13,18 %)	53 (12,13 %)	67 (9,09 %)	518 (13,13 %)
<b>36-47</b>	84 (12,59 %)	<b>100</b> <b>(17,12 %)</b>	109 (15,50 %)	<b>63</b> <b>(14,62 %)</b>	<b>74</b> <b>(19,12 %)</b>	55 (12,59 %)	<b>111</b> <b>(15,06 %)</b>	<b>596</b> <b>(15,10 %)</b>
<b>48-59</b>	<b>99</b> <b>(14,84 %)</b>	79 (13,53 %)	90 (12,80 %)	<b>63</b> <b>(14,62 %)</b>	39 (10,08 %)	<b>73</b> <b>(16,70 %)</b>	95 (12,89 %)	538 (13,63 %)
<b>60-71</b>	88 (13,89 %)	76 (13,01 %)	82 (11,66 %)	39 (9,05 %)	46 (11,89 %)	74 (16,93 %)	72 (9,77 %)	477 (12,09 %)
<b>72-83</b>	53 (7,95 %)	50 (8,56 %)	50 (7,11 %)	40 (9,28 %)	27 (6,98 %)	28 (6,41 %)	69 (9,36 %)	317 (8,03 %)
<b>84-95</b>	35 (5,25 %)	24 (4,11 %)	18 (2,56 %)	19 (4,41 %)	20 (5,17 %)	22 (5,03 %)	46 (6,24 %)	184 (4,66 %)
<b>96-107</b>	22 (3,30 %)	16 (2,74 %)	23 (3,27 %)	13 (3,02 %)	16 (4,13 %)	19 (4,35 %)	35 (4,75 %)	144 (3,65 %)
<b>108-119</b>	13 (1,95 %)	11 (1,88 %)	12 (1,71 %)	10 (2,32 %)	8 (2,07 %)	7 (1,60 %)	24 (3,26 %)	85 (2,15 %)
<b>120-131</b>	14 (2,10 %)	9 (1,54 %)	12 (1,71 %)	9 (2,09 %)	7 (1,81 %)	8 (1,83 %)	28 (3,80 %)	87 (2,20 %)
<b>132-143</b>	6 (0,90 %)	7 (1,20 %)	14 (1,99 %)	10 (2,32 %)	9 (2,33 %)	6 (1,37 %)	20 (2,71 %)	72 (1,82 %)
<b>144-155</b>	5 (0,75 %)	3 (0,51 %)	7 (1,00 %)	2 (0,46 %)	2 (0,52 %)	3 (0,69 %)	13 (1,76 %)	35 (0,89 %)
<b>156-167</b>	7 (1,05 %)	3 (0,51 %)	2 (0,28 %)	4 (0,93 %)	1 (0,26 %)	2 (0,46 %)	1 (0,14 %)	20 (0,51 %)
<b>Total</b>	667 (100 %)	584 (100 %)	703 (100 %)	431 (100 %)	387 (100 %)	437 (100 %)	737 (100 %)	3946 (100 %)

*En negrita las franjas de edad con más consultas acumuladas por varicela en cada año*

La tabla 16 muestra un resumen de los datos estadísticos relativos a la edad en cada año. La edad media expresada en meses observada en cada año se expone en la figura 9. La distribución de edad expresada en meses de cada año se expone en las figuras 10 a 24.



Tabla 16. Media y desviación típica anual de la edad de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas expresada en meses.

	n	Media	Desviación típica
<b>2008</b>	667	47,49	32,39
<b>2009</b>	584	45,60	30,29
<b>2010</b>	703	44,43	31,68
<b>2011</b>	431	47,07	33,52
<b>2012</b>	387	46,81	31,98
<b>2013</b>	437	48,50	30,81
<b>2014</b>	737	53,47	35,32
<b>Total</b>	3946	47,60	35,52

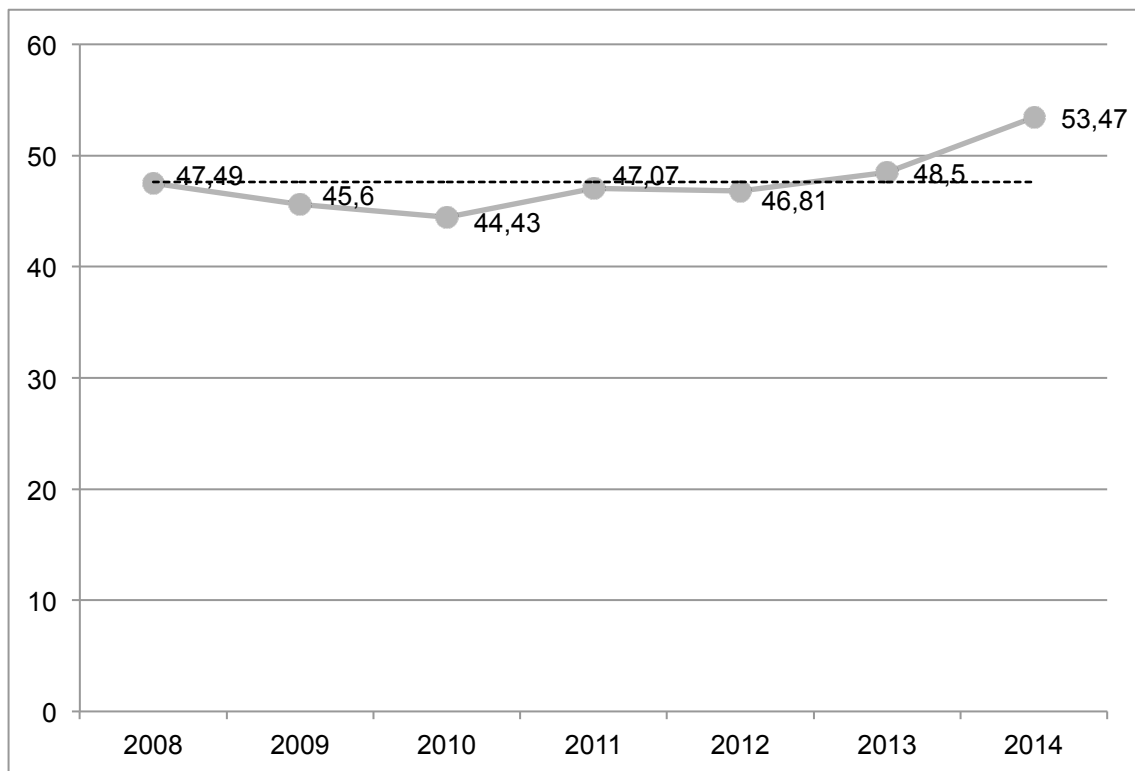


Figura 10. Línea continua: Distribución anual de la edad media expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas. Línea punteada: edad media del periodo de estudio.

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

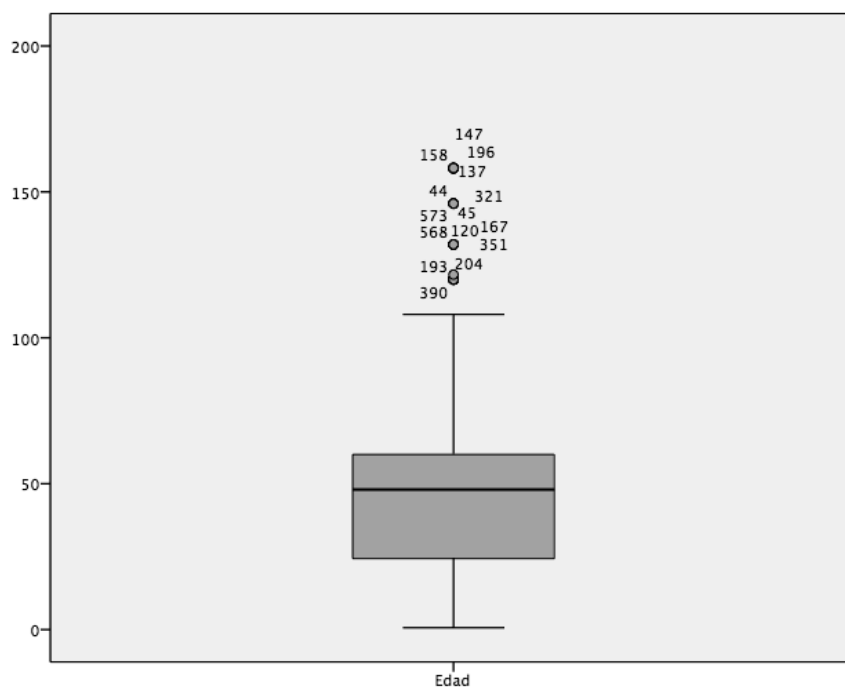


Figura 11. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2008.

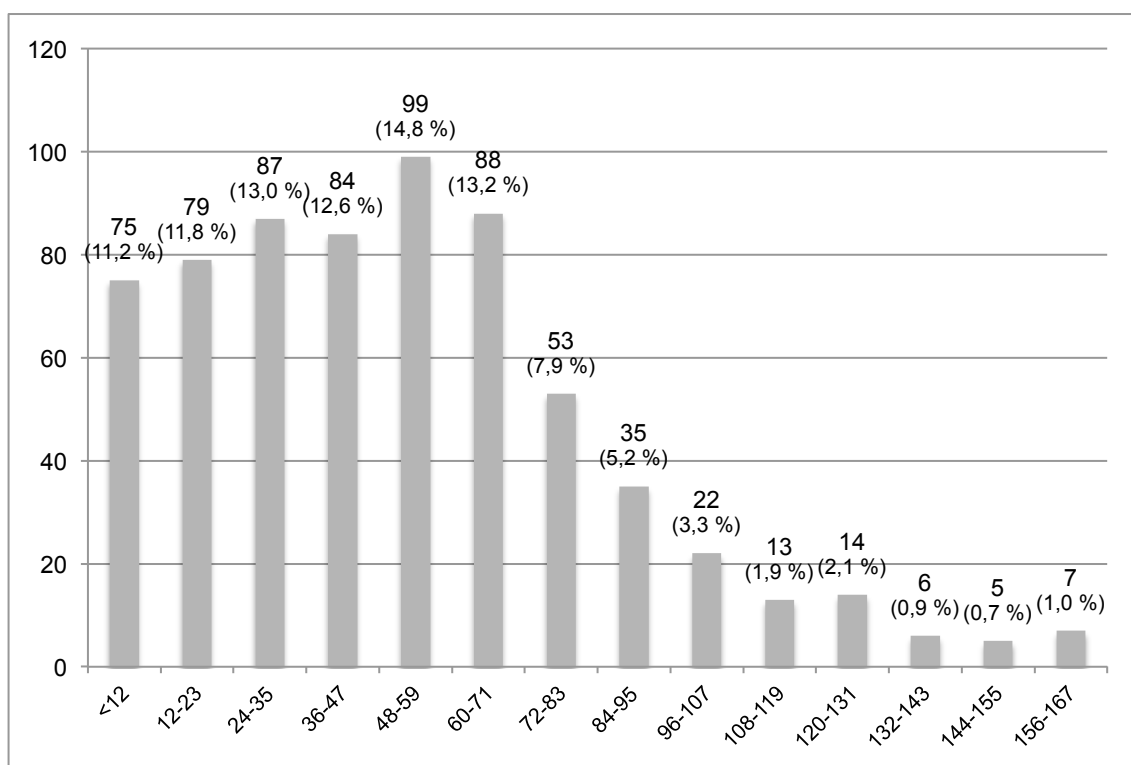


Figura 12. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2008.

4. Resultados  
4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

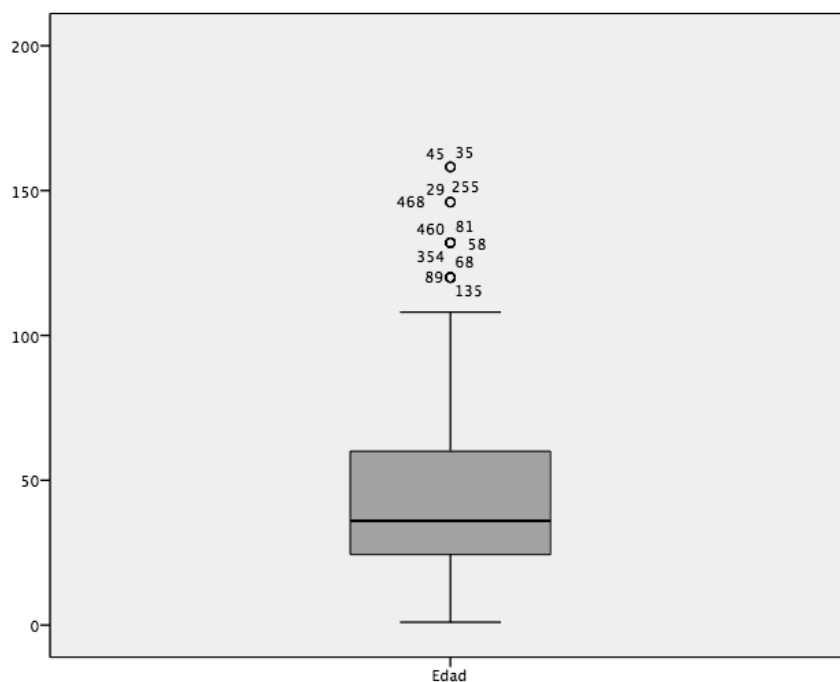


Figura 13. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2009.

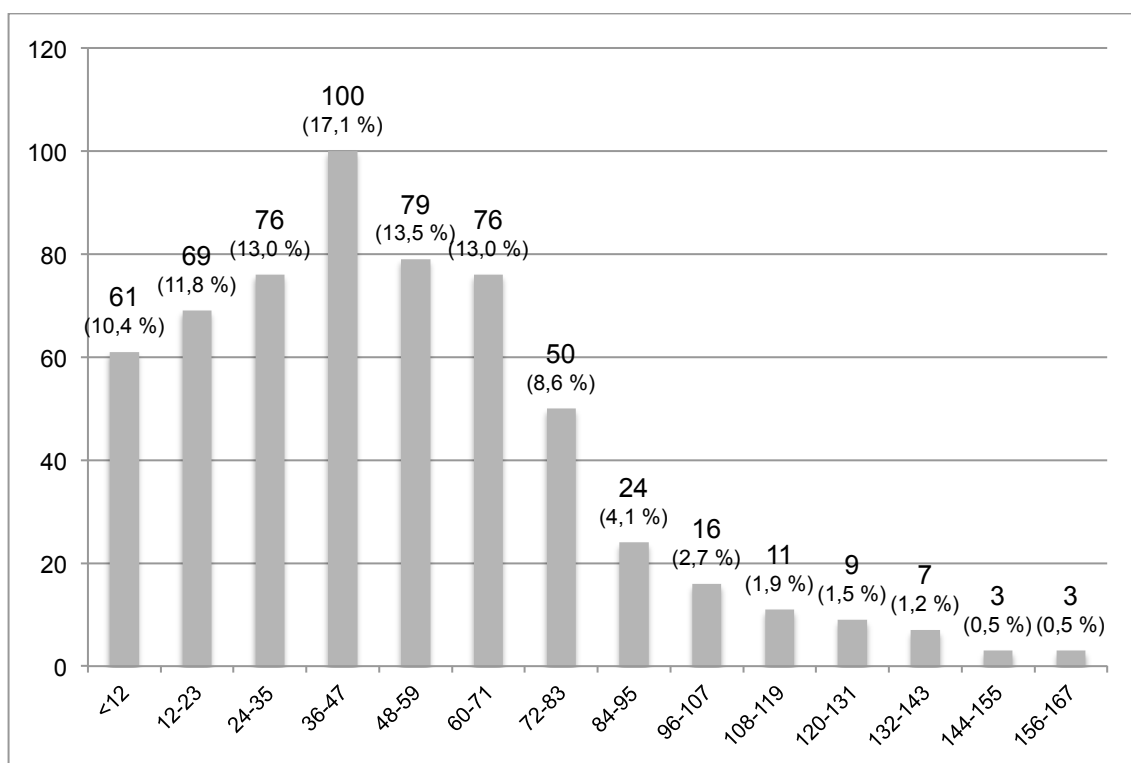


Figura 14. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2009.

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

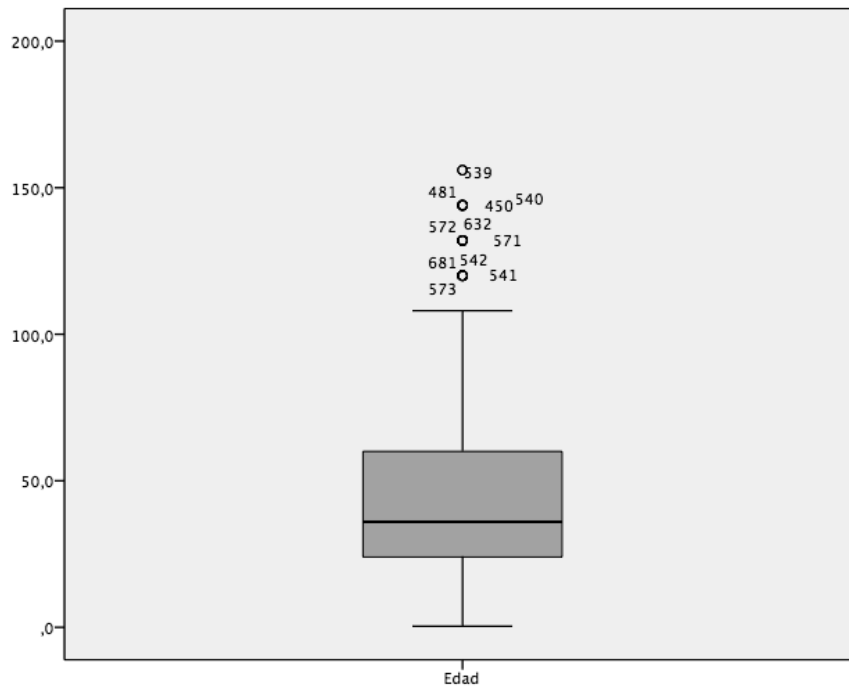


Figura 15. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2010.

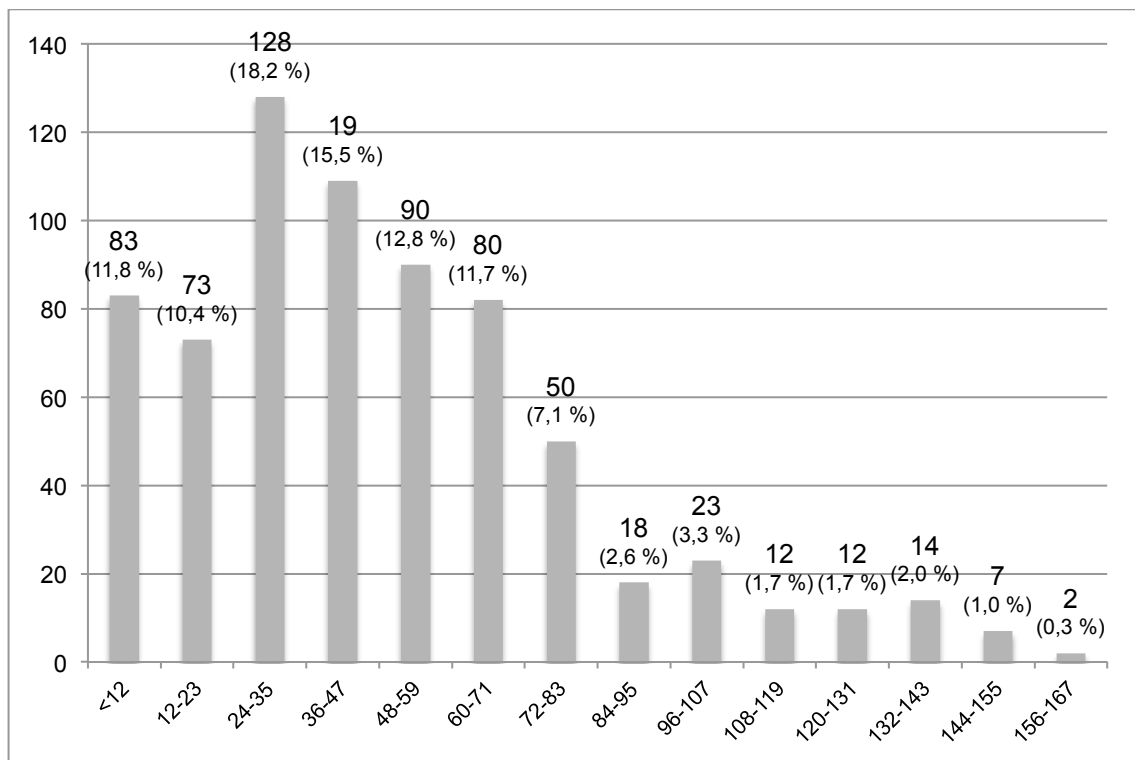


Figura 16. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2010.

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

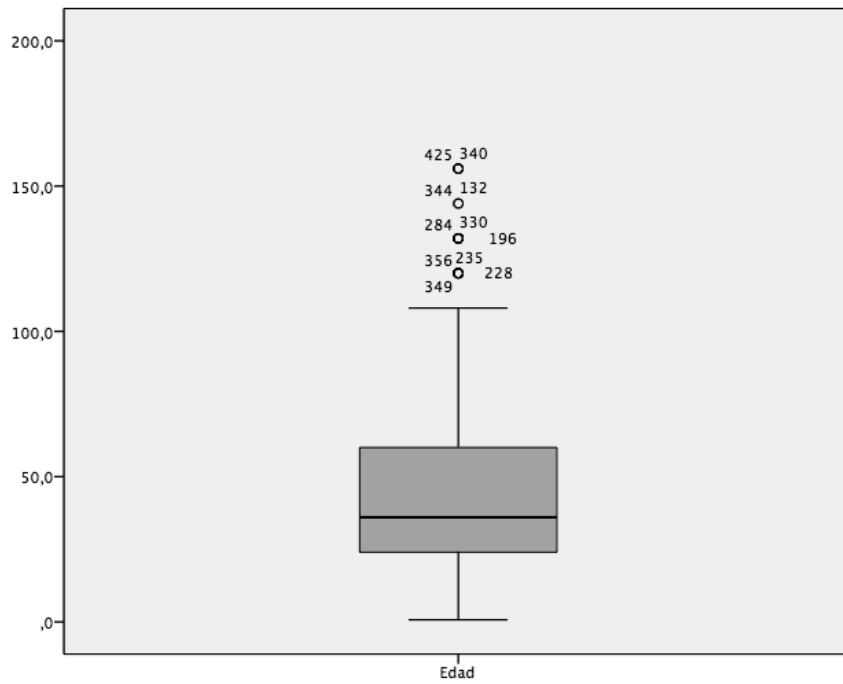


Figura 17. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2011.

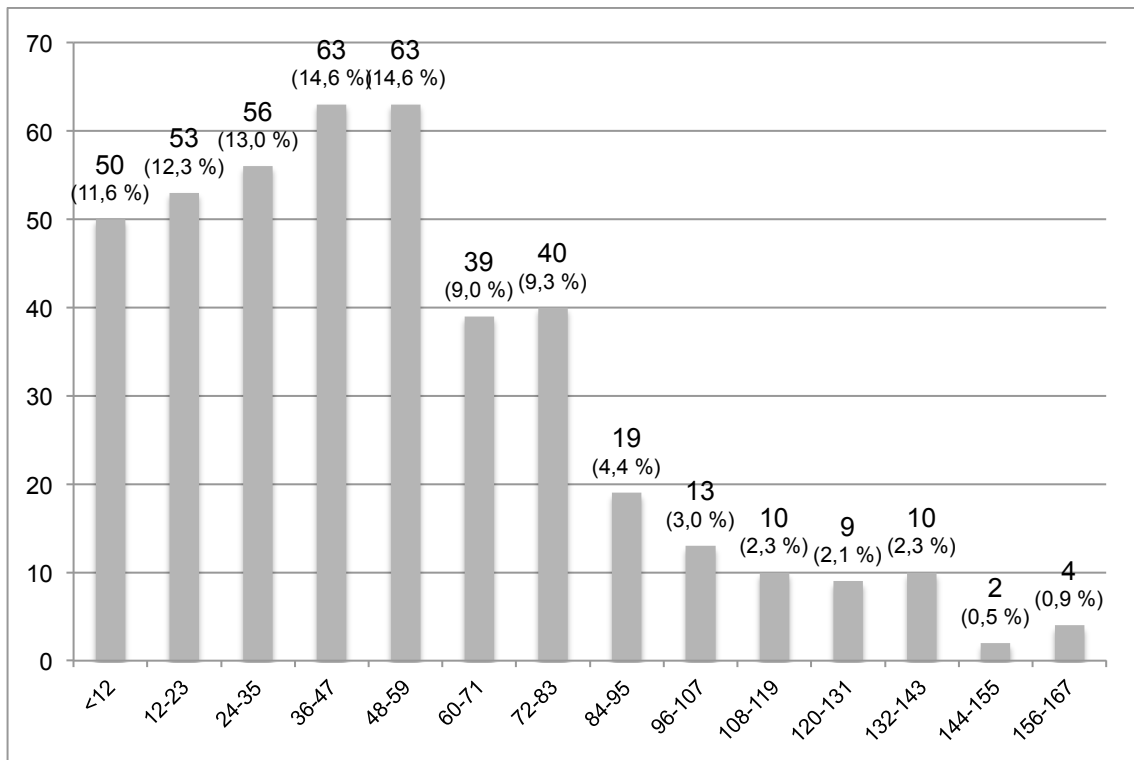


Figura 18. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2011.

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

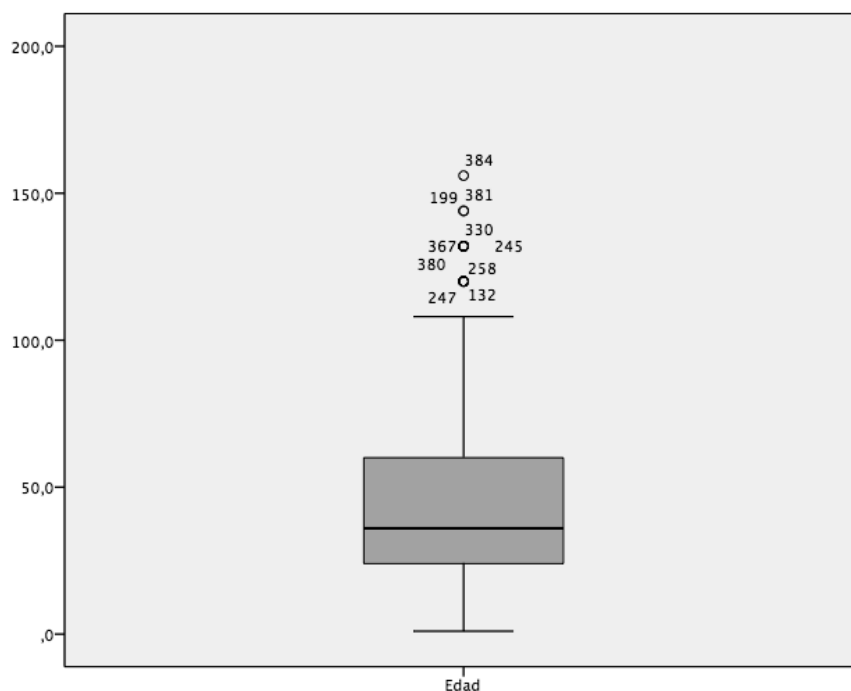


Figura 19. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2012.

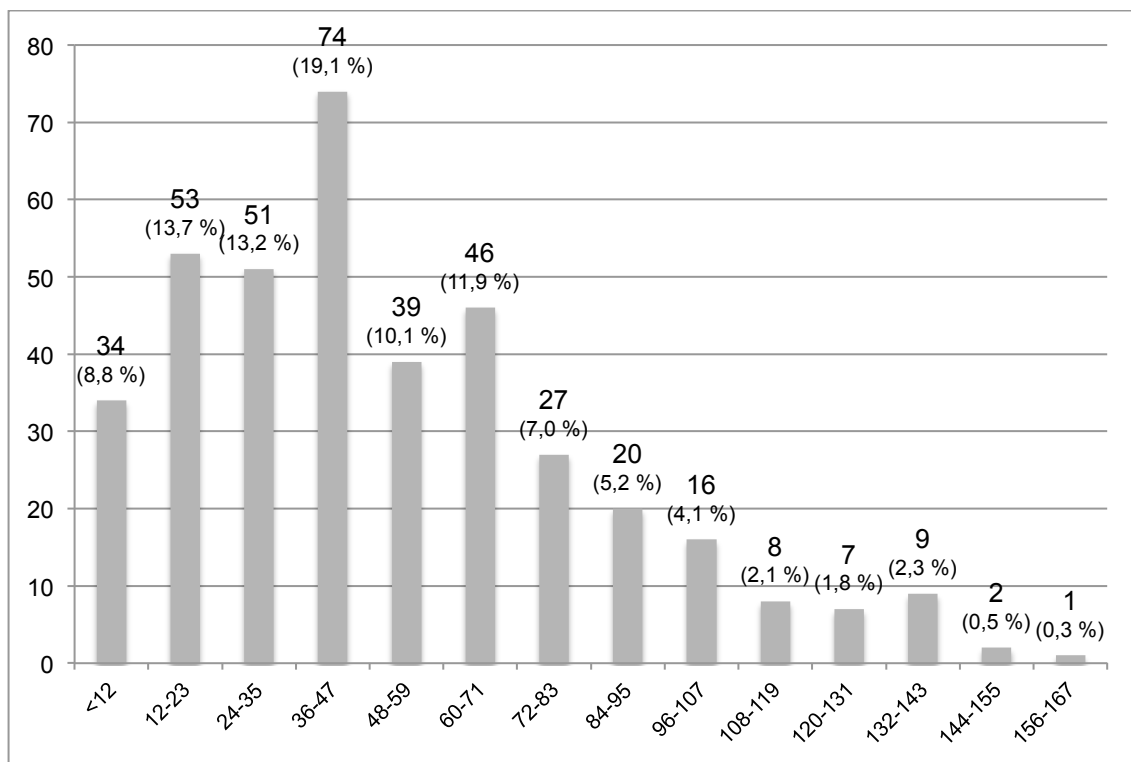


Figura 20. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2012.

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

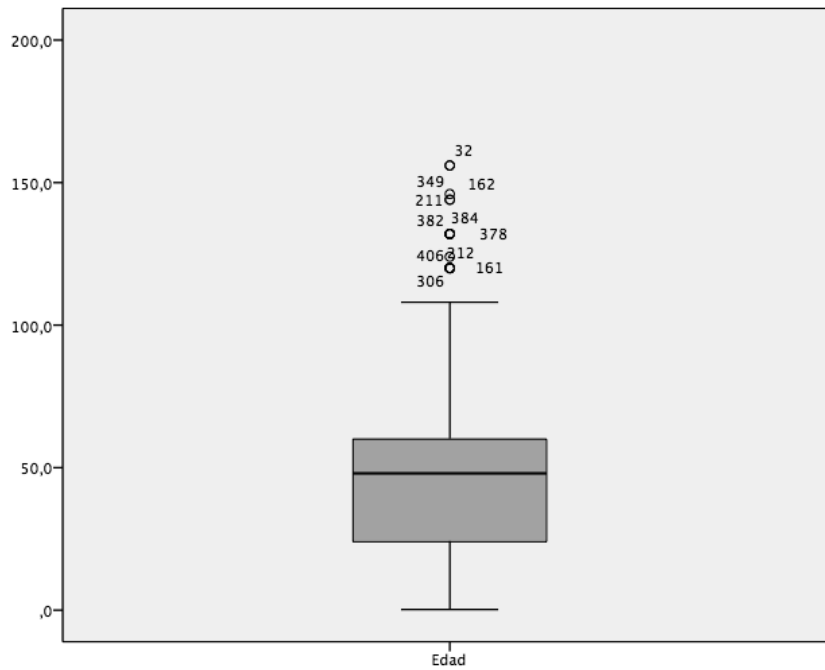


Figura 21. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2013.

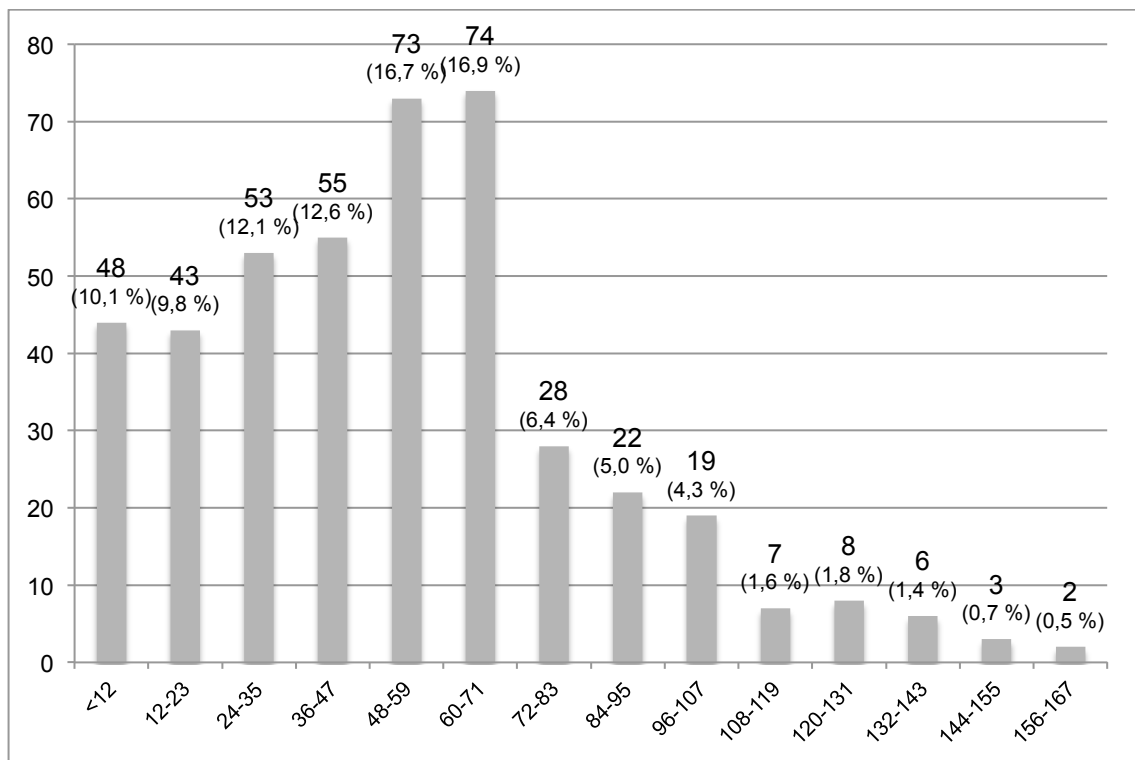


Figura 22. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2013.

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

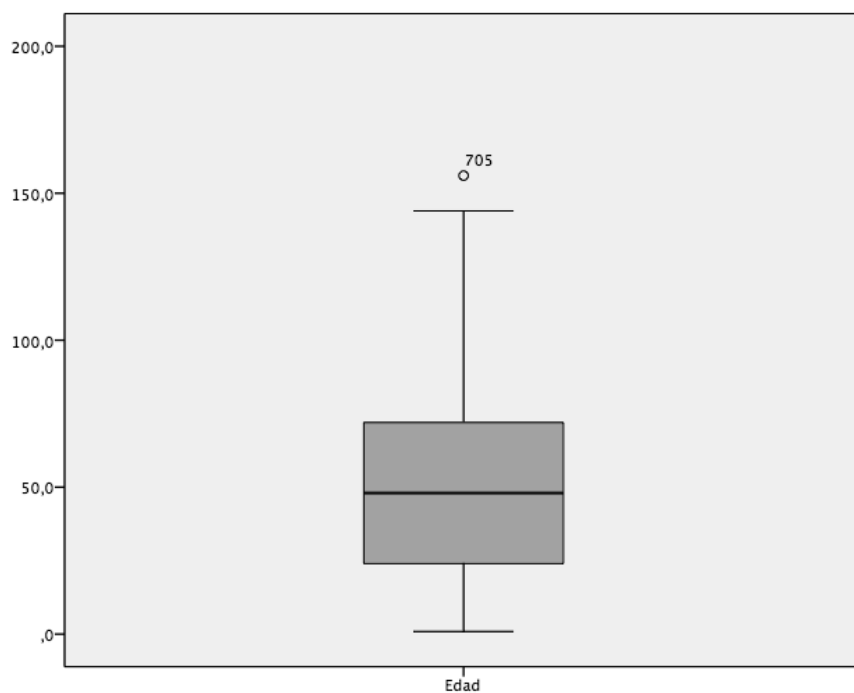


Figura 23. Diagrama de cajas de la distribución de edad expresada en meses de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2014.

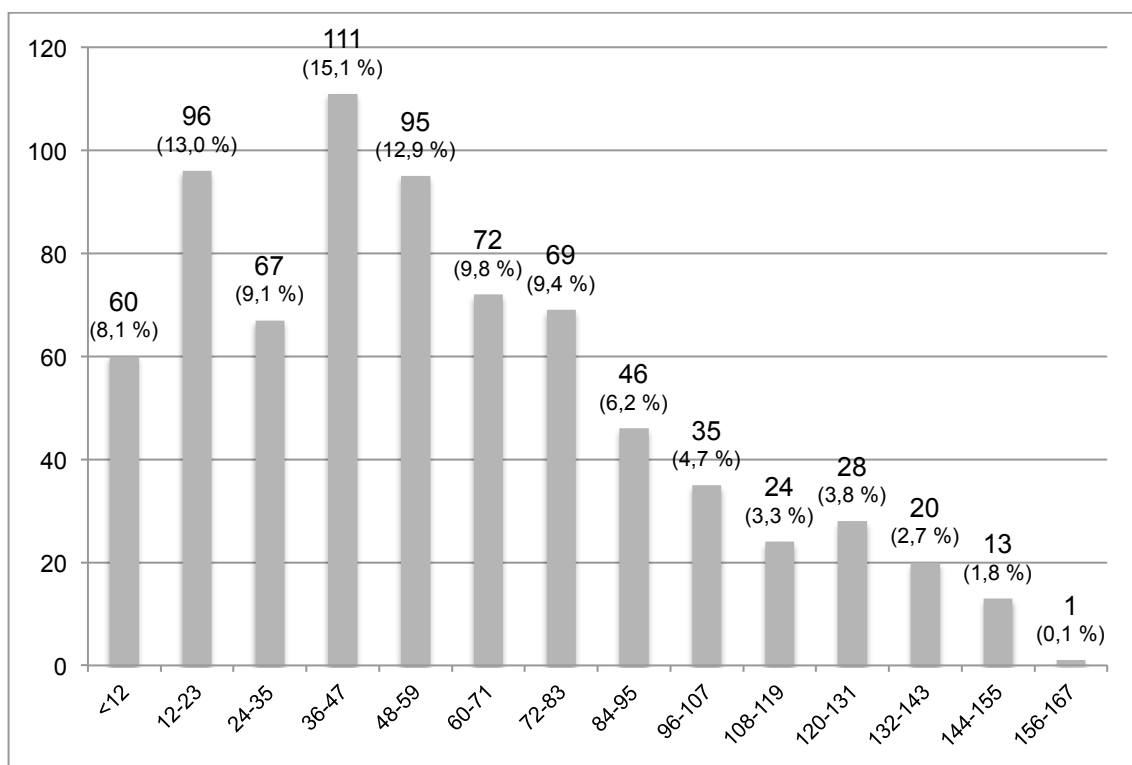


Figura 24. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas durante el año 2014.



Se han comparado las medias de edad entre los años comprendidos en el periodo 2008 – 2014 mediante el test de ANOVA de un factor, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los distintos años ( $p < 0,0001$ ).

Dado que el test ANOVA ha resultado positivo, se ha realizado un análisis *post hoc* mediante el test HDS de Tukey de comparaciones múltiples, que muestra que la edad media durante el año 2014 ha sido significativamente mayor que en el resto de años, excepto 2013. El análisis detallado se expone en la página siguiente en la tabla 17.

Tabla 17. Edad media anual de los pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas comparada mediante el test de Tukey

		Diferencia de medias	Error típico	p	IC 95 %	
2008	2009	1,89	1,84	0,984	- 3,54	7,31
	2010	3,06	1,75	0,584	- 2,11	8,239
	2011	0,42	2,01	1,000	- 5,498	6,335
	2012	0,68	2,07	1,000	- 5,436	6,798
	2013	-1,01	2,00	0,999	- 6,905	4,878
	2014	- 5,98	1,73	0,10	- 11,099	- 0,867
2009	2008	- 1,89	1,84	0,984	- 7,331	3,539
	2010	1,18	1,82	0,995	- 4,181	6,538
	2011	- 1,47	2,06	0,992	- 7,546	4,612
	2012	- 1,21	2,13	0,998	- 7,480	5,069
	2013	- 2,90	2,05	0,795	- 8,954	3,156
	2014	- 7,87	1,80	0,000	- 13,172	- 2,565
2010	2008	- 3,06	1,75	0,584	- 8,239	2,11
	2009	- 1,18	1,82	0,995	- 6,538	4,181
	2011	- 2,65	1,99	0,837	- 8,502	3,211
	2012	- 2,38	2,05	0,909	- 8,443	3,676
	2013	- 4,08	1,98	0,375	- 9,909	1,754
	2014	- 9,05	1,71	0,000	- 14,094	- 4,000
2011	2008	- 0,42	2,01	1,000	- 6,335	5,498
	2009	1,47	2,06	0,992	- 4,612	7,546
	2010	2,65	1,99	0,837	- 3,211	8,502
	2012	0,26	2,27	1,000	- 6,442	6,966
	2013	- 1,43	2,20	0,995	- 7,931	5,067
	2014	- 6,40	1,97	0,020	- 12,206	- 0,596
2012	2008	- 0,68	2,07	1,000	- 6,798	5,436
	2009	1,21	2,13	0,998	- 5,069	7,480
	2010	2,38	2,05	0,909	- 3,676	8,443
	2011	- 0,26	2,27	1,000	- 6,966	6,442
	2013	- 1,69	2,27	0,990	- 8,376	4,988
	2014	- 6,66	2,04	0,19	- 12,673	- 0,654
2013	2008	1,01	2,00	0,999	- 4,878	6,905
	2009	2,90	2,05	0,795	- 3,156	8,954
	2010	4,08	1,98	0,375	- 1,754	9,909
	2011	1,43	2,20	0,995	- 5,067	7,931
	2012	1,69	2,27	0,990	- 4,988	8,376
	2014	- 4,97	1,96	0,147	- 10,749	0,810
2014	2008	5,98	1,73	0,10	0,867	11,099
	2009	7,87	1,80	0,000	2,565	13,172
	2010	9,05	1,71	0,000	4,000	14,094
	2011	6,40	1,97	0,020	0,596	12,206
	2012	6,66	2,04	0,19	0,654	12,673
	2013	4,97	1,96	0,147	- 8,810	10,749

Resaltadas las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas

#### 4. Resultados

##### 4.1. Pacientes con varicela atendidos en Urgencias Pediátricas

## 4.2. PACIENTES HOSPITALIZADOS CON VARICELA

Durante el periodo de estudio, se han identificado un total de 84 historias clínicas correspondientes a niños hospitalizados con varicela, repartidos de la siguiente forma (tabla 18):

- 71 ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas (84,52 %), que corresponden a:
  - o 58 ingresos (69,05 % de los hospitalizados por varicela y 81,69 % de los hospitalizados por complicaciones y circunstancias relacionadas) a consecuencia de complicaciones secundarias a la varicela.
  - o 13 ingresos (15,48 % de los hospitalizados por varicela y 18,31 % de los hospitalizados por complicaciones y circunstancias relacionadas) a consecuencia de circunstancias secundarias a la varicela no consideradas complicaciones de la misma.
- 11 varicelas intercurrentes en pacientes ingresados por otro motivo (13,10 %).
- 2 casos de varicela nosocomial (2,38 %).

Tabla 18. Pacientes hospitalizados con varicela durante el periodo 2008 – 2014.

	n	% respecto a total de ingresados*	% respecto a ingresados por complicaciones o circunstancias relacionadas**
Complicaciones	58	69,05	81,69
Circunstancias relacionadas	13	15,48	18,31
Intercurrentes	11	13,10	-
Nosocomiales	2	2,38	-
Total	84	100	-

\*n= 84

\*\*n= 71

#### 4.2.1. Procedencia de los datos

De las 84 historias identificadas en total, 36 (42,86 %) se han localizado mediante los datos extraídos del CMDB bajo los diagnósticos de varicela (código CIE-9 052.9), complicaciones secundarias a la varicela (códigos CIE-9 052.8, 052.7 y 052.1) y contacto con varicela (código CIE-9 V01.71).

Las 48 historias restantes (54,14 %) se han localizado mediante la revisión manual de los archivos de informes de alta de UCIP y de la planta de hospitalización pediátrica.

Por tanto, se han encontrado 48 ingresos durante el periodo estudiado que no han sido incluidos en la base de datos del CMDB bajo ninguno de los códigos de búsqueda comentados, pero que sí habían sido dados de alta del hospital con alguno de esos tres diagnósticos.

La distribución de historias revisadas cada año de estudio y la procedencia de sus datos se detallan en la tabla 19.

Tabla 19. Número y procedencia de las historias revisadas y porcentaje respecto a total de historias revisadas.

Año	Varicela y complicaciones		Var. intercurrente		Var. nosocomial		Total
	CMDB	Rev. manual	CMDB	Rev. manual	CMDB	Rev. manual	
<b>2008</b>	4 (4,76 %)	10 (11,90 %)	0 (0,00 %)	3 (3,57 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	17 (20,24 %)
<b>2009</b>	7 (8,33 %)	11 (13,10 %)	1 (1,19 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	19 (22,62 %)
<b>2010</b>	5 (5,95 %)	6 (7,14 %)	1 (1,19 %)	2 (2,38 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	14 (16,67 %)
<b>2011</b>	5 (5,95 %)	3 (3,57 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	8 (9,52 %)
<b>2012</b>	2 (2,38 %)	0 (0,00 %)	3 (3,57 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	5 (5,95 %)
<b>2013</b>	2 (2,38 %)	3 (3,57 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	5 (5,95 %)
<b>2014</b>	4 (4,76 %)	9 (10,71 %)	1 (1,19 %)	0 (0,00 %)	2 (2,38 %)	0 (0,00 %)	16 (19,05 %)
<b>Total</b>	29 (34,52 %)	42 (50,00 %)	6 (7,14 %)	5 (5,95 %)	2 (2,38 %)	0 (0,00 %)	84 (100 %)

#### 4.2.2. Pacientes ingresados a consecuencia de complicaciones de la varicela o circunstancias relacionadas con la varicela

##### 4.2.2.1. Número de hospitalizaciones y porcentaje de ingresos.

De los 84 pacientes identificados, 71 (84,52 %) han sido a pacientes ingresados en la planta de hospitalización a consecuencia de complicaciones de la varicela o por alguna circunstancia relacionada con la varicela. Todos estos ingresos se han producido desde las Urgencias de Pediatría del Centro, por lo que los 71 ingresos suponen un porcentaje del 1,80 % de todas las consultas por varicela en Urgencias durante el periodo de estudio.

El año con mayor porcentaje de ingresos sobre las consultas por varicela ha sido 2009, donde el 3,08 % de consultas por varicela en Urgencias Pediátricas quedaron ingresadas. El año en el que menos consultas por varicela en Urgencias Pediátricas fueron ingresadas ha sido 2012, con solo un 0,52 %. El resto de datos al respecto se exponen en la figura 25 y la tabla 20.

Tabla 20. Porcentaje de hospitalizaciones por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas

Año	Consultas por varicela en Urgencias Pediátricas	Pacientes con varicela ingresados	% de ingresos
2008	667	14	2,10
2009	584	18	3,08
2010	703	11	1,56
2011	431	8	1,86
2012	387	2	0,52
2013	437	5	1,14
2014	737	13	1,76
<b>Total</b>	<b>3946</b>	<b>71</b>	<b>1,80</b>

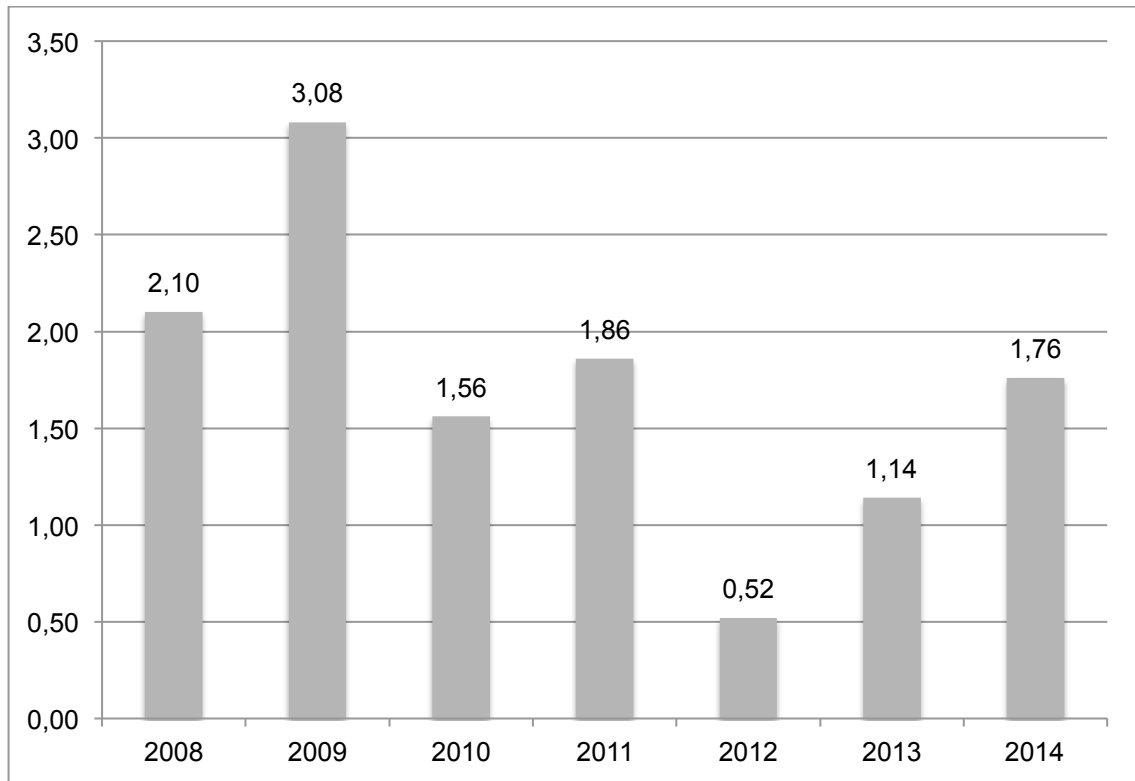


Figura 25. Porcentaje anual de ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas en relación al número de consultas por varicela en Urgencias Pediátricas.

#### 4.2.2.2. Sexo

De los 71 pacientes ingresados por varicela durante el periodo 2008 – 2014, 43 (60,56 %) han correspondido a pacientes varones y los otros 28 (39,43 %), a mujeres, con una relación varón:mujer de 1,5:1.

#### 4.2.2.3. Edad

La edad media global de los 71 pacientes ingresados durante todo el periodo ha sido de 36 meses, con una mediana de 36 meses, una desviación típica de 30,94, un rango intercuartílico de 13 – 52 meses y un rango de entre 0

días de vida (en los casos de recién nacidos hijos de madre con varicela) y 159 meses (figura 26).

Cincuentaicinco de los ingresados por complicaciones secundarias a la varicela o circunstancias relacionadas (77,46 %) han sido menores de 5 años de edad y 16 (22,54 %), menores de 1 año. La mitad de los pacientes ingresados menores de un año han sido menores de un mes (figuras 27 y 28).

En la tabla 21 se resumen los datos epidemiológicos por año. Se ha excluido el año 2012 por presentar únicamente dos ingresos correspondientes a una niña de 8 meses y a un niño de 2 meses de edad.

Las figuras 29 – 35 muestran los diagramas de cajas de las edades de los pacientes ingresados en cada año, excluyéndose de nuevo el año 2012.

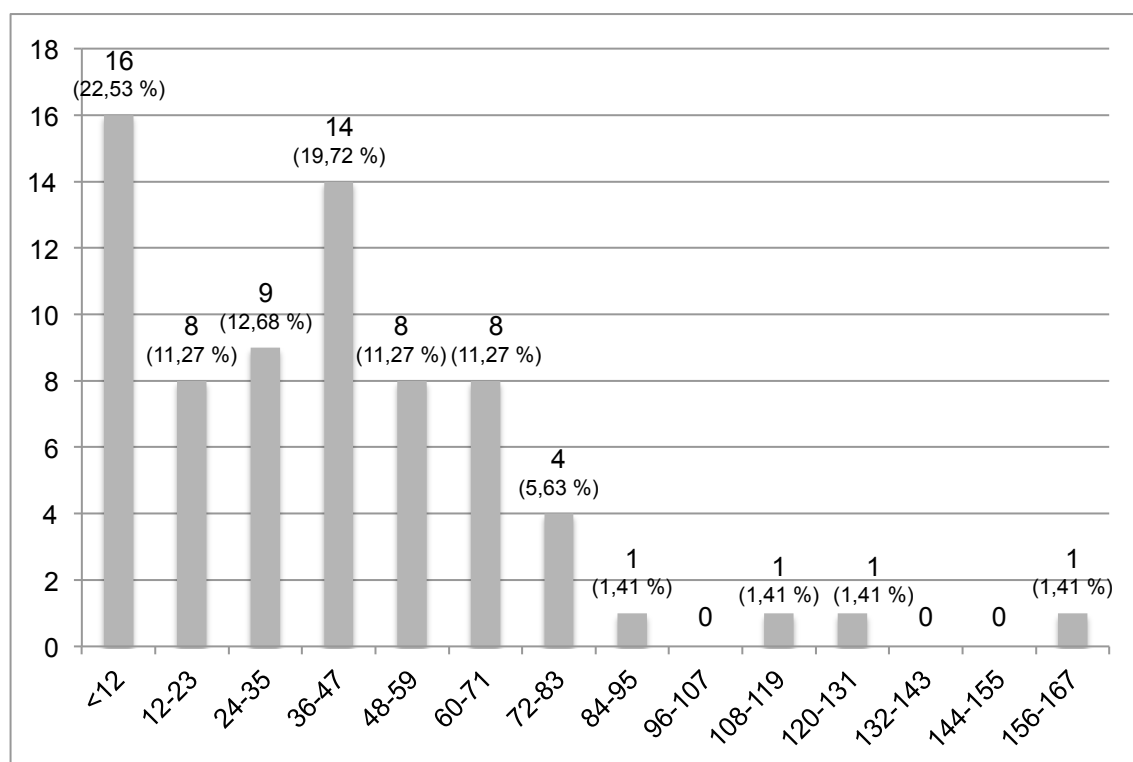


Figura 26. Distribución por edad expresada en años de los pacientes ingresados por la varicela o complicaciones relacionadas durante el periodo 2008 – 2014 y porcentaje respecto al total de ingresados por complicaciones o circunstancias relacionadas.



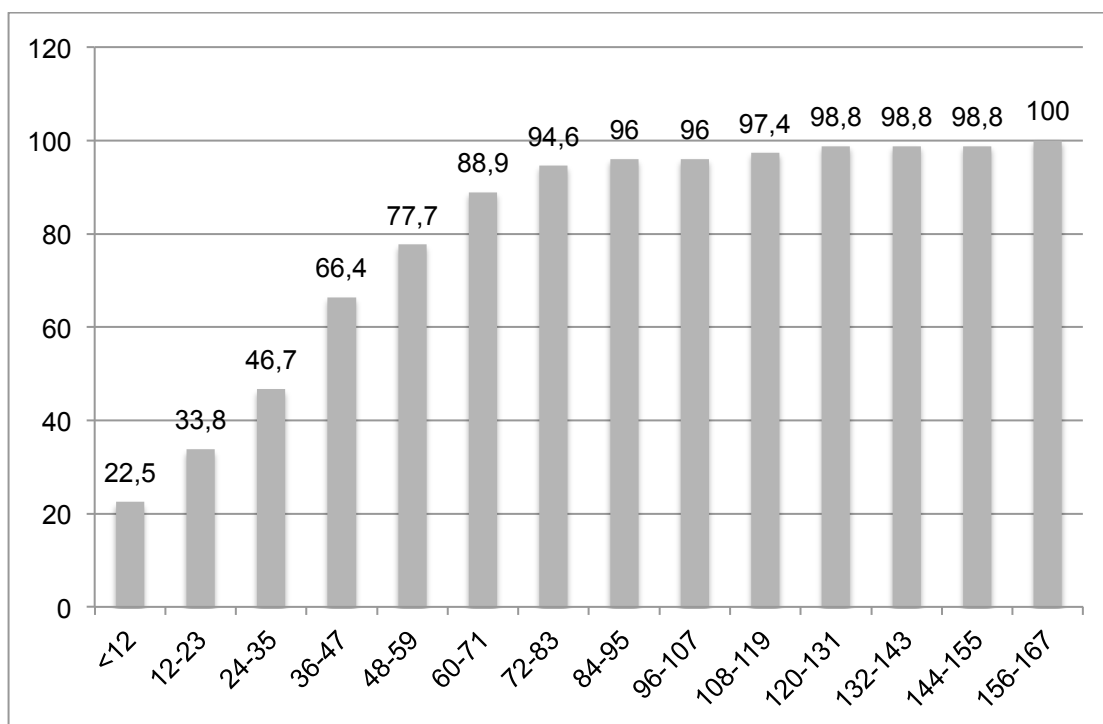


Figura 27. Porcentaje acumulado por edad de pacientes ingresados por varicela en el periodo 2008 – 2014.

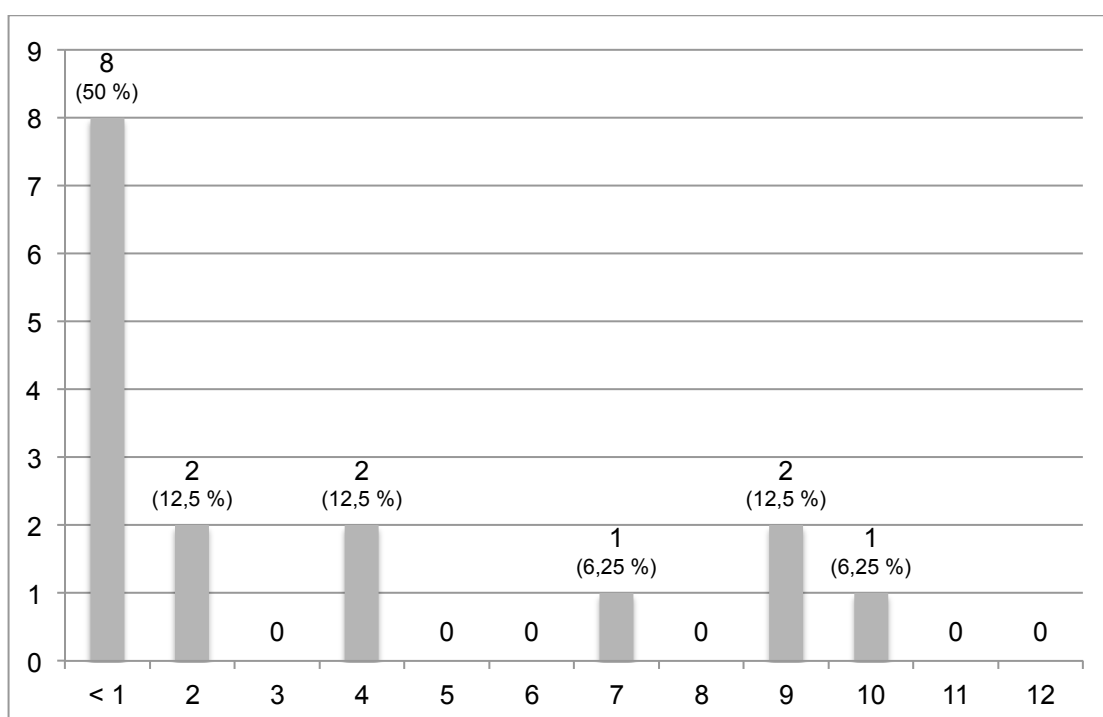


Figura 28. Distribución por edad expresada en meses de los pacientes menores de un año ingresados por varicela o complicaciones relacionadas durante el periodo 2008 – 2014 y porcentaje respecto al total de menores de 1 año.

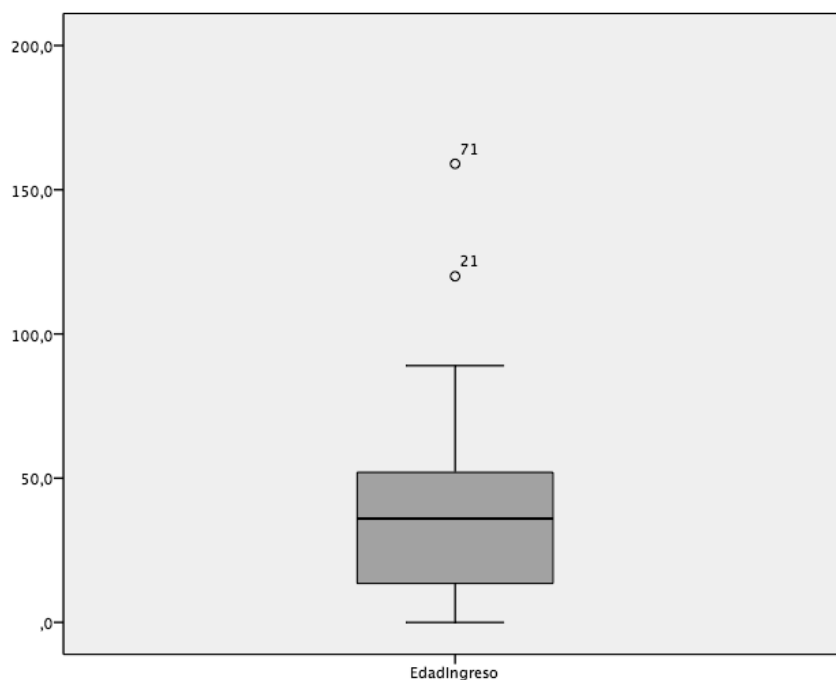


Figura 29. Diagrama de cajas de la edad expresada en meses de los pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones durante el periodo 2008 – 2014.

Tabla 21. Estadísticos descriptivos de los pacientes hospitalizados por varicela o complicaciones secundarias\*

Año	Sexo		Edad			
	Varón	Mujer	Mediana	DT**	RIC**	Rango
2008	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)	38,50	40,06	16,00 – 62,00	4 - 159
2009	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)	39,50	21,23	27,25 – 53,00	1 - 78
2010	7 (63,6%)	4 (36,4%)	19,00	28,71	5,00 – 47,00	0 - 89
2011	3 (37,5%)	5 (62,5%)	34,00	39,48	14,25 – 73,25	0,7 - 120
2013	3 (60%)	2 (40%)	48,00	35,74	1,00 – 70,50	0 - 74
2014	8 (61,5)	5 (38,5)	24,00	21,98	5,00 – 44,00	0,1 – 70
<b>Total</b>	<b>43</b> <b>(60,1 %)</b>	<b>28</b> <b>(39,4 %)</b>	<b>36,00</b>	<b>30,31</b>	<b>13,00 – 52,00</b>	<b>0 - 159</b>

\* Año 2012 no incluido (ver texto).

\*\* DT: desviación típica. RIC: rango intercuartílico.



Figura 30. Diagrama de cajas de la edad expresada en meses de los pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones en 2008.

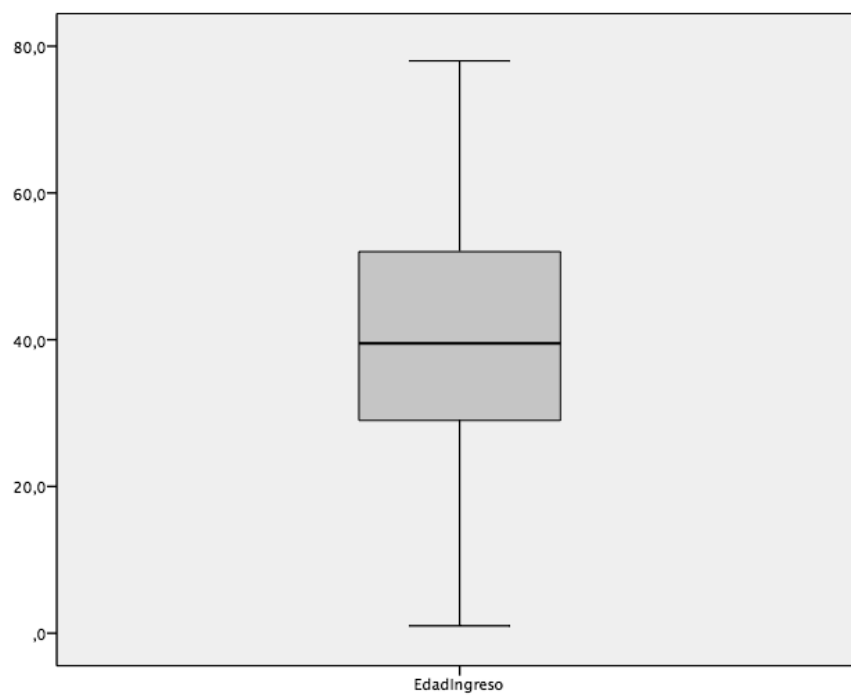


Figura 31. Diagrama de cajas de la edad expresada en meses de los pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones en 2009.

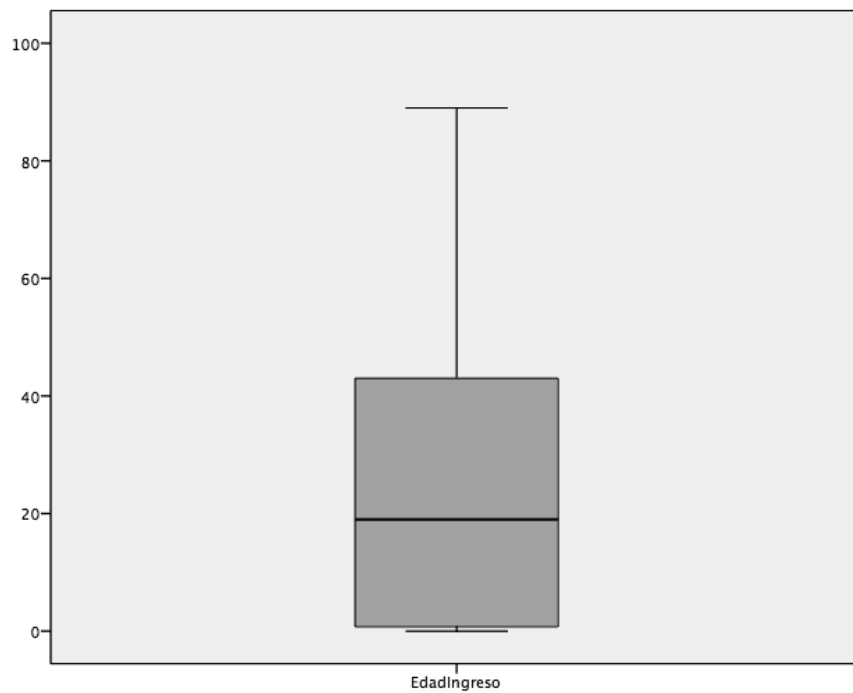


Figura 32. Diagrama de cajas de la edad expresada en meses de los pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones en 2010.

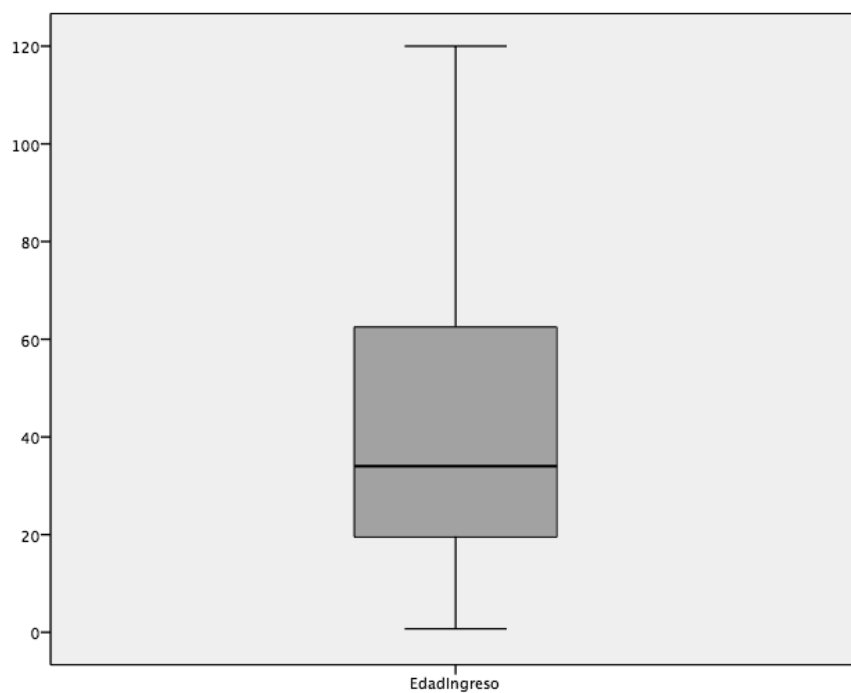


Figura 33. Diagrama de cajas de la edad expresada en meses de los pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones en 2011.



Figura 34. Diagrama de cajas de la edad expresada en meses de los pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones en 2013.

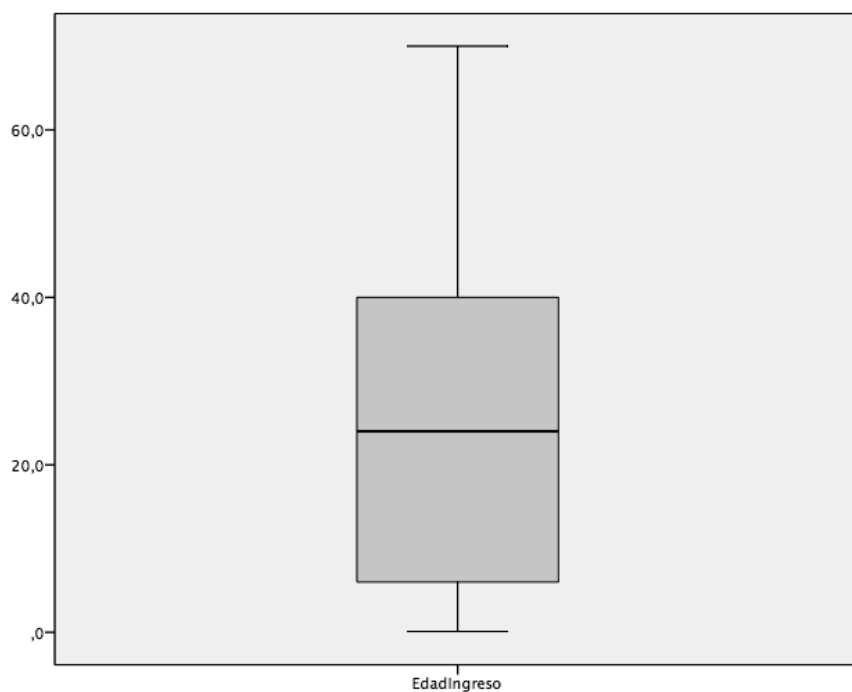


Figura 35. Diagrama de cajas de la edad expresada en meses de los pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones en 2014.

Se ha realizado el test de la U de Mann-Whitney para determinar si existen diferencias entre la edad de los pacientes ingresados en el periodo en el que la vacuna ha estado disponible en las farmacias comunitarias (2008 – 2013) y la edad de los pacientes ingresados en el año en que se bloqueó el acceso a la misma (2014). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las edades de ambos grupos ( $p= 0,206$ ).

#### 4.2.2.4. Distribución anual de los ingresos

Ha habido una media de 10,14 ingresos por año estudiado, con una mediana de 11 ingresos, una desviación típica de 5,52 y un rango de entre 2 y 18 ingresos. El año en el que se han producido más ingresos fue 2009, con 18 ingresos (25,35 %), seguido de 2008, con 14 ingresos (19,72 %) y 2014, con 13 (18,31 %). El año con menos ingresos ha sido 2012, con 2 ingresos (2,82 %). El número anual de ingresos se detalla en la figura 36.

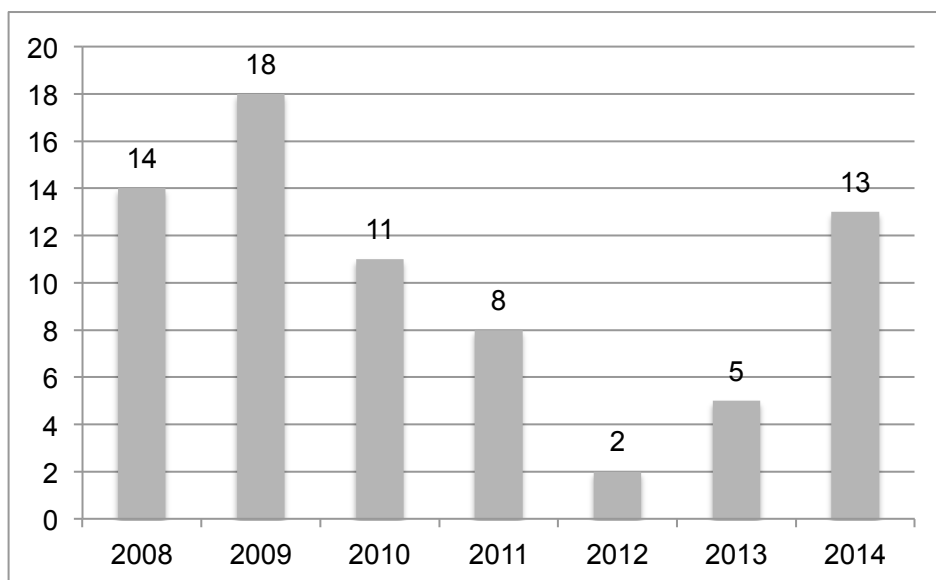


Figura 36. Distribución anual de ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas durante el periodo 2008 – 2014.

El 0,54 % de todos los ingresos en planta de hospitalización durante el periodo estudiado se han producido a consecuencia de la varicela. El año en el que se ha producido el mayor porcentaje de ingresos hospitalarios a consecuencia de la varicela respecto a los ingresos totales desde las Urgencias Pediátricas ha sido 2009 (0,95 %), seguido de 2014 (0,83 %). Los años 2012 y 2013 han sido los años en los que se ha registrado el menor porcentaje, ambos con un 0,20 %.

El número total de ingresos procedentes de Urgencias Pediátricas y el número de ingresos por varicela en el periodo 2008 – 2014, así como la distribución anual de ambas variables durante el periodo de estudio, se exponen en la tabla 22 y figura 37.

Tabla 22. Distribución anual de ingresos totales en planta de hospitalización pediátrica, ingresos por varicela y porcentaje de ingresos por varicela respecto del total de ingresos en planta.

<b>Año</b>	<b>Ingresos en planta</b>	<b>Ingresos por varicela</b>
2008	2125	17 (0,80 %)
2009	2006	19 (0,95 %)
2010	2121	14 (0,66 %)
2011	2461	8 (0,33 %)
2012	2462	5 (0,20 %)
2013	2449	5 (0,20 %)
2014	1934	16 (0,83 %)
<b>Total</b>	<b>15558</b>	<b>84 (0,54 %)</b>

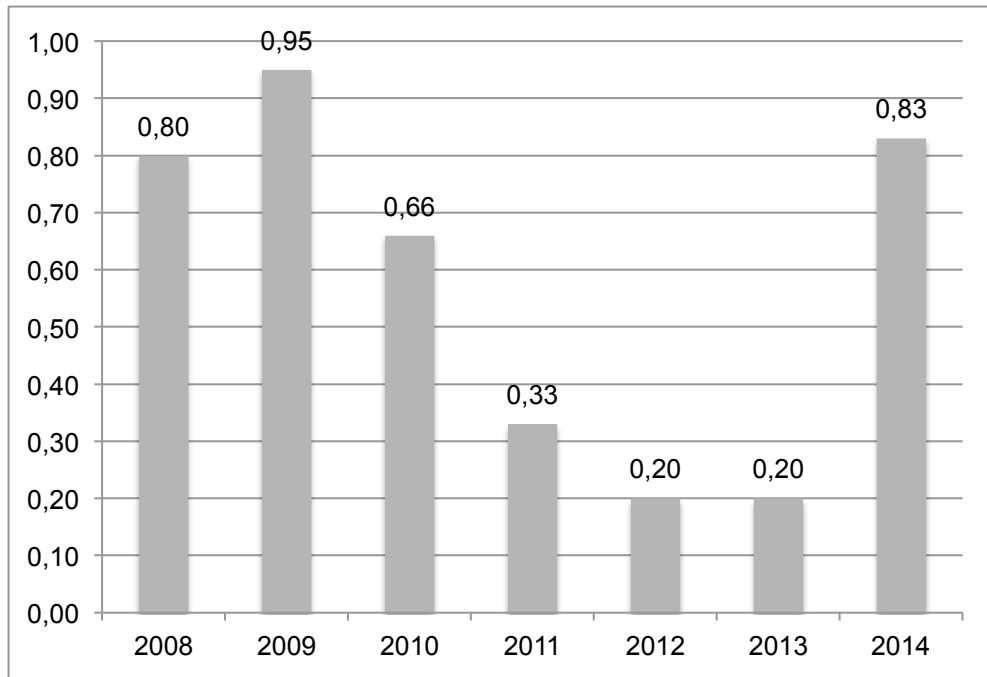


Figura 37. Porcentaje anual de ingresos debidos a varicela sobre el total de ingresos procedentes de Urgencias Pediátricas.

Se ha realizado el test de  $\chi^2$  para comparar el porcentaje de pacientes ingresados a consecuencia de la varicela respecto al número de ingresos totales desde Urgencias Pediátricas entre el año 2014 y el resto del periodo estudiado (tablas 23 – 28) . El p-valor considerado significativo ha sido 0,05/6= 0,008.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de ingreso durante el año 2014 y los años 2012 ( $p= 0,0029$ ) y 2013 ( $p= 0,0030$ ). Es decir, se confirma que hay un aumento significativo de los ingresos a consecuencia de la varicela en 2014, solo un año después de la retirada de la vacuna de las farmacia comunitarias.

Tabla 23. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes ingresados por varicela en 2014 vs 2008

		Varicela	No varicela	Total
Año	2014	16	1918	1934
	2008	17	2108	2125
Total		33	4026	4059
		Chi cuadrado 0,01		$p= 0,9229$



Tabla 24. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes ingresados por varicela en 2014 vs 2009

		Varicela	No varicela	Total
Año	2014	16	1918	1934
	2009	19	1987	2006
<b>Total</b>		<b>35</b>	<b>3905</b>	<b>3940</b>
		<i>Chi cuadrado 0,16</i> <span style="float: right;"><i>p= 0,6885</i></span>		

Tabla 25. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes ingresados por varicela en 2014 vs 2010.

		Varicela	No varicela	Total
Año	2014	16	1918	1934
	2010	14	2107	2121
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>4025</b>	<b>4055</b>
		<i>Chi cuadrado 0,39</i> <span style="float: right;"><i>p= 0,5348</i></span>		

Tabla 26. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes ingresados por varicela en 2014 vs 2011.

		Varicela	No varicela	Total
Año	2014	16	1918	1934
	2011	8	2453	2461
<b>Total</b>		<b>24</b>	<b>4371</b>	<b>4395</b>
		<i>Chi cuadrado 5,03</i> <span style="float: right;"><i>p= 0,0249</i></span>		

Tabla 27. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes ingresados por varicela en 2014 vs 2012.

		Varicela	No varicela	Total
Año	2014	16	1918	1934
	2012	5	2457	2462
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>4375</b>	<b>4396</b>
		<i>Chi cuadrado 8,88</i> <span style="float: right;"><i>p= 0,0029</i></span>		

Tabla 28. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : pacientes ingresados por varicela en 2014 vs 2013.

		Varicela	No varicela	Total
Año	2014	16	1918	1934
	2013	5	2444	2449
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>4362</b>	<b>4383</b>
		<i>Chi cuadrado 8,80</i> <span style="float: right;"><i>p= 0,0030</i></span>		

#### 4.2.2.5. Distribución mensual de los ingresos

El mes con más ingresos acumulados ha sido junio, con 15 ingresos (17,86 %), mientras que los meses de septiembre y octubre no han registrado ningún ingreso (figuras 28 y 29 y tabla 29).

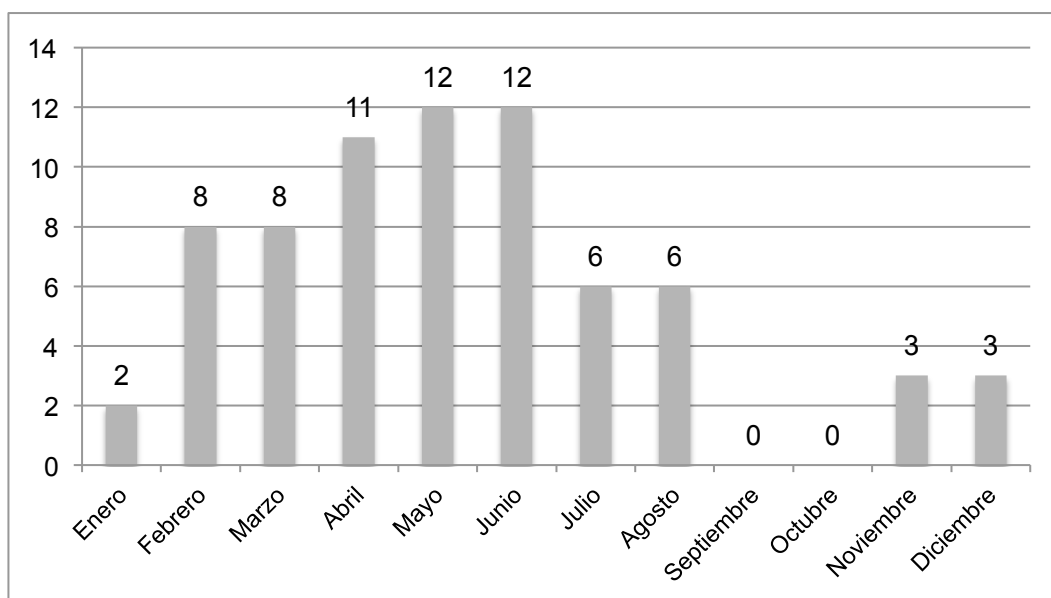


Figura 28. Número acumulado mensual de ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas durante el periodo 2008 – 2014.

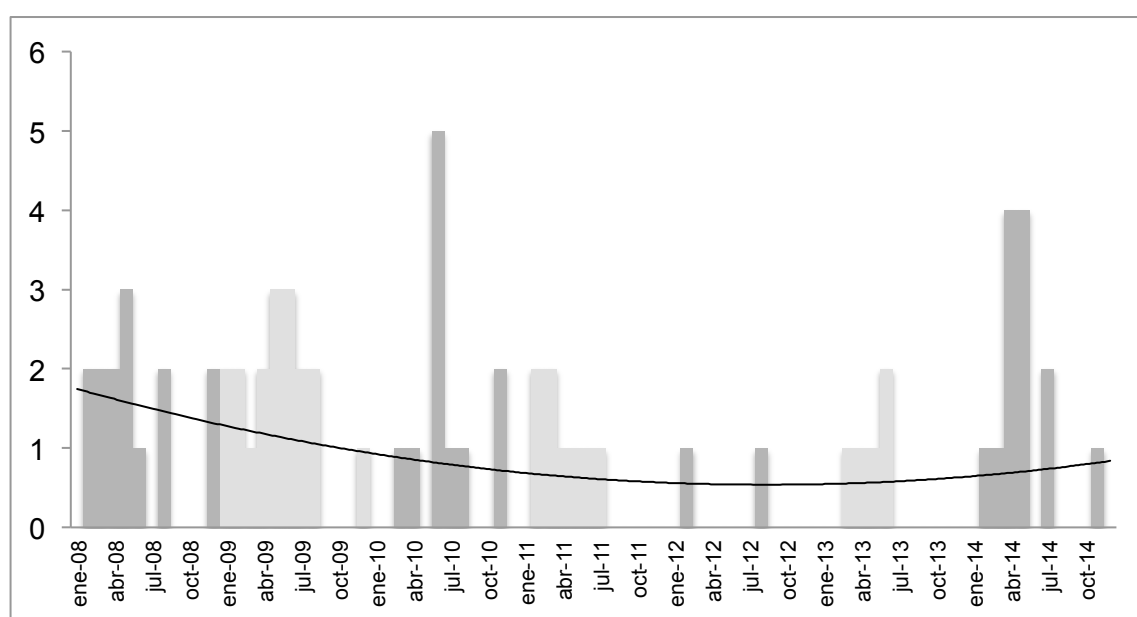


Figura 29. Desglose mensual y línea de tendencia de ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas durante el periodo 2008 – 2014.

Tabla 29. Distribución temporal de ingresos por varicela y circunstancias relacionadas en número absoluto y porcentaje respecto al total de ingresos por varicela y circunstancias relacionadas.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Enero	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)
Febrero	2 (2,82 %)	2 (2,82 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	8 (11,27 %)
Marzo	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	1 (1,41 %)	2 (2,82 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	1 (1,41 %)	8 (11,27 %)
Abril	2 (2,82 %)	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	4 (5,63 %)	11 (15,49 %)
Mayo	3 (4,23 %)	3 (4,23 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	4 (5,63 %)	12 (16,90 %)
Junio	1 (1,41 %)	3 (4,23 %)	5 (7,04 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	0 (0,00 %)	12 (16,90 %)
Julio	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	6 (8,45 %)
Agosto	2 (2,82 %)	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	6 (8,45 %)
Septiembre	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Octubre	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Noviembre	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	3 (4,23 %)
Diciembre	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (4,23 %)
Total	14 (19,72 %)	18 (25,35 %)	11 (15,49 %)	8 (11,27 %)	2 (2,82 %)	5 (7,04 %)	13 (18,31 %)	71 (100 %)

#### 4.2.2.6. Raza

Cincuenta y nueve de los 71 pacientes ingresados (83,10 %) han sido de raza caucásica. De ellos, la mayor parte (57, 80,28 %) han sido de nacionalidad española. Sólo han ingresado 12 pacientes (16,09 %) de otras nacionalidades (tabla 30). No se ha podido identificar la nacionalidad del paciente en la historia clínica en 1 caso (1,41 %).

Tabla 30. Procedencia anual de los pacientes ingresados por varicela y circunstancias relacionadas.								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
España	12 (16,90 %)	15 (21,13 %)	6 (8,45 %)	6 (8,45 %)	2 (2,82 %)	5 (7,04 %)	11 (15,48 %)	57 (80,28 %)
Norte África	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	1 (1,41 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	5 (7,04 %)
África subsahariana	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	3 (4,23 %)
Europa del este	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)
Sudamérica	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (2,82 %)
Asia	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)
Desconocido	1 (1,41 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (1,41 %)
Total	14 (19,72 %)	18 (25,35 %)	11 (15,49 %)	8 (11,27 %)	2 (2,82 %)	5 (5,95 %)	13 (18,31 %)	71 (100 %)

#### 4.2.2.7. Estancia hospitalaria

La estancia media en planta de hospitalización pediátrica ha sido de 6,11 días, con una mediana de 4 días, una desviación típica de 6,89, un rango intercuartílico de entre 3 y 7 y un rango de 1 a 53 días (figura 30).

Sólo 3 de los 71 pacientes ingresados por varicela (4,23 %) han precisado ingreso en UCIP. Corresponden con un paciente diagnosticado de

síndrome de varicela congénita, que ha precisado ingreso en UCIP durante 50 días, un paciente diagnosticado de encefalitis post-varicela, que ha permanecido ingresado en UCIP durante 16 días y un paciente con una neumonía bacteriémica con derrame pleural asociado, shock séptico, encefalitis e hipertensión arterial de difícil control, que permaneció durante 27 días en UCIP. Los datos referentes a estos casos se expondrán en los apartados 4.2.2.10.5, 4.2.2.10.7 y 4.2.2.10.8.

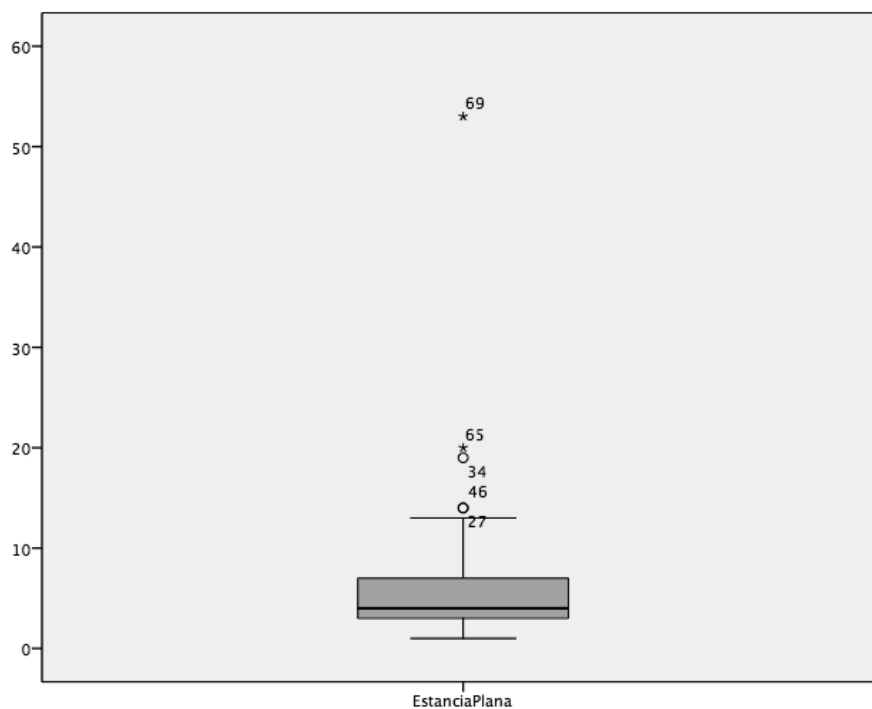


Figura 30. Diagrama de cajas de la estancia en planta de hospitalización pediátrica en pacientes ingresados por varicela o circunstancias relacionadas durante el periodo 2008 – 2014.

#### 4.2.2.8. *Antecedentes de vacunación*

Se ha podido constatar el estado de vacunación frente a la varicela en 64 pacientes (90,14 %). Es decir, no se han registrado los antecedentes de vacunación en 7 pacientes (9,86 %).

La mayoría de los 71 pacientes (62, 87,32 %) no ha recibido ninguna dosis de vacuna frente a la varicela.

Solo 2 pacientes (2,82 %) habían recibido una dosis de vacuna, que se describen brevemente a continuación:

- Un niño de 39 meses de edad ingresado por sospecha de bacteriemia sin aislamiento microbiológico en el contexto de una varicela.
- Una niña de 17 meses de edad ingresada por una artritis séptica de cadera derecha con osteomielitis coxofemoral ipsilateral sin aislamiento microbiológico en el contexto de una varicela.

No se ha registrado ningún ingreso en pacientes que hubieran recibido las 2 dosis de vacuna.

#### 4.2.2.9. *Factores de riesgo*

Entre los 71 pacientes ingresados por complicaciones secundarias a la varicela o circunstancias relacionadas, se ha documentado algún factor de riesgo de varicela grave en 20 de los pacientes ingresados (28,16 %). La mayoría de los pacientes ingresados (51 casos, 71,83 %) no tenían ningún factor de riesgo identificado.

Se han recogido 6 casos de varicela neonatal (8,45 % del total de ingresos por complicaciones), que serán descritos en el apartado 4.2.2.10.4.

El resto de factores de riesgo registrados fueron:

- Seis casos (8,45 %) casos de antecedentes de neumopatía crónica (asma o hiperreactividad bronquial)
- Cinco casos (7,04 %) de varicela en pacientes en tratamiento inmunosupresor, correspondientes a dos pacientes en tratamiento quimioterápico (un paciente afecto de sarcoma de Ewing y un paciente afecto de leucemia linfocítica aguda B), un paciente trasplantado cardíaco, un paciente afecto de artritis idiopática juvenil y un paciente en tratamiento corticoideo por presentar un proceso bronquial activo.
- Dos pacientes con cardiopatías congénitas (2,82 %).
- Un paciente con dermatitis atópica (1,43 %).

#### 4.2.2.10. Diagnóstico al ingreso

Cincuentaiocho de los 71 ingresos hospitalarios (81,69 %) se han producido a consecuencia de complicaciones de la varicela, las cuales se exponen en la tabla 31. Las complicaciones más frecuentes registradas en los 58 casos fueron:

- Sobreinfección bacteriana, con 36 casos. Esto supone un 50,70 % del total de los ingresos por complicaciones y circunstancias relacionadas y un 62,06 % del total de los ingresos debidos exclusivamente a complicaciones.
- Convulsiones, con 7 casos, lo que representa al 9,86 % de los 71 ingresos por complicaciones y circunstancias relacionadas y al 12,06 % de los 58 ingresos debidos exclusivamente a complicaciones.

- Varicela neonatal, con 6 casos. Esto supone un 8,45 % de los 71 ingresos por complicaciones y circunstancias relacionadas y 10,34 % de los 58 ingresos debidos exclusivamente a complicaciones.

Ha habido 3 pacientes (5,17 % de los 58 que ingresaron por complicaciones de la varicela) que presentaron más de una complicación:

- Un paciente con una crisis convulsiva febril y una sobreinfección cutánea superficial.
- Un paciente con varicela congénita, que desarrolló durante su ingreso una neumonía bacteriana y una neumonía vírica.
- Un paciente con neumonía bacteriana, shock séptico y encefalitis.

Tabla 31. Número y porcentaje de pacientes ingresados diagnosticados de complicaciones relacionadas con la varicela durante el periodo 2008 – 2014.

Complicación	n	% respecto a los ingresos por complicaciones	% respecto al total de ingresos <sup>+</sup>
Sobreinfección bacteriana*	36	62,07	50,70
Infección cutánea superficial	23	39,66	32,34
Infección cutánea profunda	3	5,17	4,23
Neumonía bacteriana	5	8,62	7,04
Artritis séptica	4	6,70	5,63
Osteomielitis	2	3,45	2,82
Bacteriemia	3	5,17	4,23
Convulsiones*	7	12,07	9,85
Crisis febril desencadenada	2	3,45	2,82
Crisis febril simple	2	3,45	2,82
Crisis febril compleja	1	1,72	1,41
Crisis situacional	1	1,72	1,41
Síncope convulsivo	1	1,72	1,41
Varicela neonatal	6	10,34	8,45
Neumonía vírica*	3	5,17	4,23
Shock tóxico	2	3,45	2,82
PTI**	2	3,45	2,82
Encefalitis	2	3,45	2,82
Ataxia cerebelosa	1	1,72	1,41
Artritis reactiva	1	1,72	1,41
Varicela congénita	1	1,72	1,41
Shock séptico	1	1,72	1,41

<sup>+</sup>Total de ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas (n = 71)

\*Se incluyen pacientes incluidos en más de una categoría (ver texto)

\*\*PTI: púrpura trombopénica inmunitaria



Los 13 ingresos restantes (18,31 %) no se han debido a complicaciones directas de la varicela, pero sí a circunstancias relacionadas con ella. Los motivos de ingreso de estos pacientes fueron:

- Cuatro neonatos (5,63 %) que habían tenido contacto con personas afectas de varicela, por lo que recibieron una dosis de IGEV. Uno de ellos inició síntomas de varicela posteriormente y requirió un nuevo ingreso por varicela neonatal.
- Cuatro casos (5,63 %) de varicela no complicada en pacientes inmunodeprimidos, correspondientes a un paciente afecto de leucemia linfocítica aguda B en tratamiento quimioterápico, un paciente trasplantado cardíaco, un paciente afecto de artritis idiopática juvenil y un paciente en tratamiento corticoideo por presentar un proceso bronquial activo
- Cuatro pacientes (5,63 %) con rechazo de la ingesta por afectación de mucosa oral con deshidratación y necesidad de rehidratación intravenosa.
- Un caso (1,41 %) de intoxicación por dexclorfeniramina en un paciente cursando varicela.

El resto del análisis a partir de este momento se centrará en los 58 pacientes ingresados a consecuencia de complicaciones de la varicela. No se harán nuevas menciones a los pacientes ingresados por circunstancias relacionadas con la varicela pero no consideradas complicaciones de la misma.

#### 4.2.2.10.1. Sobreinfección bacteriana

Se han recogido 36 ingresos por complicaciones infecciosas secundarias a la varicela. Esto significa que el 50,70 % de los 71 ingresos por complicaciones y circunstancias relacionadas y el 62,06 % de los 58 ingresos debidos únicamente a complicaciones se han debido a sobreinfecciones bacterianas.

##### a. Edad y sexo

La mediana de edad ha sido de 38,5 meses, con una desviación típica de 26,43, un rango intercuartílico de 19,75 – 48,00 y un rango de entre 4 y 159 meses. Veintidós de los 36 pacientes ingresados (61,1 %) han sido varones.

##### b. Distribución temporal de ingresos

Los años con más casos de sobreinfección bacteriana han sido 2008 y 2009, con 10 casos (27,77 %) seguidos de 2014 con 7 casos (19,44 %).

Los meses con más ingresos han sido abril y mayo, ambos con 7 casos (19,44 %).

En las figuras 31 y 32 se detallan los ingresos debidos a sobreinfección bacteriana por mes y año.

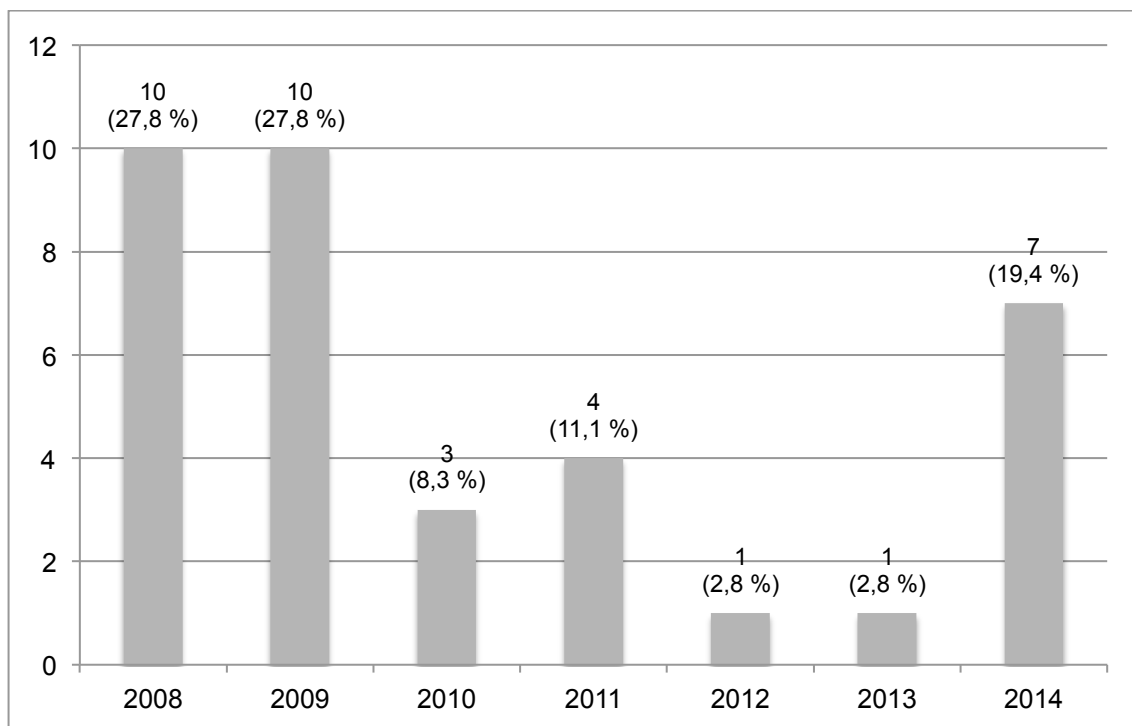


Figura 31. Distribución anual de los casos ingresados por sobreinfección bacteriana durante el periodo 2008 – 2014.

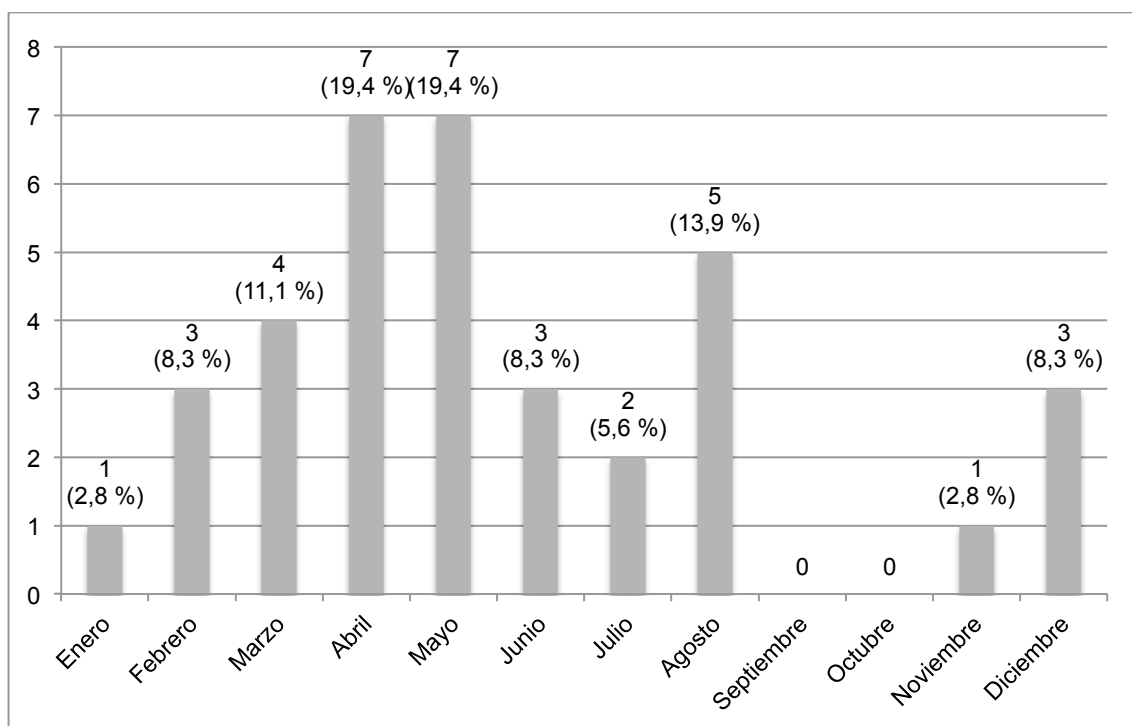


Figura 32. Distribución mensual de casos ingresados por sobreinfección bacteriana durante el periodo 2008 – 2014.

c. Estancia hospitalaria

La mediana de estancia hospitalaria fue de 5 días, con una desviación típica de 4,68, un rango intercuartílico de 3,00 – 8,75 días y un rango de 1 a 20 días.

No se han registrado ingresos en UCIP en los pacientes ingresados exclusivamente por sobreinfección bacteriana.

d. Vacunación frente a la varicela

En 4 de los 36 pacientes (11,10 %) no se había registrado el antecedente de vacunación frente a la varicela en la historia clínica. Dos pacientes (5,60 %) habían recibido una dosis de vacuna frente a la varicela, mientras ninguno de los 30 pacientes restantes (83,30 %) había recibido ninguna dosis de vacuna.

e. Localización de la infección

La sobreinfección bacteriana más frecuente ha sido la infección cutánea, con 24 casos (66,67 % de los 36 ingresos por sobreinfección bacteriana y 41,38 % de los 58 ingresados por complicaciones). De ellos, 21 casos (87,50 % de las sobreinfecciones bacterianas y 36,21 % de los ingresados por complicaciones) han sido sobreinfecciones superficiales aisladas, 2 (8,30 % de las sobreinfecciones bacterianas y 3,45 % de los ingresados por complicaciones) desarrollaron posteriormente una piomiositis y ha habido un único caso (4,20 % de las sobreinfecciones bacterianas y 1,72 % de los ingresados por complicaciones) de piomiositis sin sobreinfección superficial.

La siguiente en frecuencia ha sido la neumonía de características típicas, con 5 casos (13,89 % de las sobreinfecciones bacterianas y 8,62 % de los ingresados por complicaciones).

Además, se han registrado otros 3 casos de neumonía bacteriana en pacientes con otras complicaciones. Estos casos, que se han excluido del presente análisis y se describirán en sus apartados específicos, son:

- Dos casos, ambos en pacientes afectos de encefalitis.
- Un caso en el paciente afecto de síndrome de varicela congénita.

Por último, se han registrado 4 casos de artritis séptica (11,11 % de las sobreinfecciones bacterianas y 6,90 % de los ingresados por complicaciones), dos de las cuales se acompañaron de osteomielitis, y 3 casos de bacteriemia (8,33 % de las sobreinfecciones bacterianas y 5,17 % de los ingresados por complicaciones).

#### f. Datos analíticos y microbiológicos

El resumen de los datos analíticos al ingreso se resume en la tabla 32.

Tabla 32. Características analíticas de los pacientes ingresos por sobreinfección bacteriana.

	<b>n</b>	<b>Mediana</b>	<b>DT</b>	<b>RIC</b>	<b>Rango</b>
Hb* (g/dl)	35	11,70	1,14	11,00 12,40	8,9 14,1
Leucocitos (céls/ml)	36	12 980	5962,91	10 020 19 100	5240 27 910
NA* (céls/ml)	36	7192	5420,28	4655 11 600	2700 21 958
LA* (céls/ml)	30	3639	2620,90	1895 5844	700 11 786
Plaquetas (céls/ml)	34	249 500	129 549,05	173 500 395 000	103 000 616 000
PCR* (mg/l)	35	68,8	87,93	29,00 152,80	6,40 331,00
PCT* (ng/ml)	6	0,53	16,31	0,10 10,73	0,5 40,36

\* Hb: hemoglobina, NA: neutrófilos absolutos, LA: linfocitos absolutos, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina

Se ha realizado hemocultivo al ingreso en 21 pacientes (58,33 %), siendo negativo en todos los casos.

El cultivo de exudado de herida se ha realizado en 8 pacientes (22,86 %), habiéndose aislado un *Staphylococcus aureus* en 4 casos (11,43 % del total de infecciones bacterianas y 50,00 % de los cultivos de exudado de herida) y un *Streptococcus pyogenes* en 2 casos (5,71 % del total de infecciones bacterianas y 25,00 % de los cultivos de exudados de herida). No se ha aislado ningún *S. aureus* resistente a la meticilina.

#### g. Tratamiento antibiótico

El antibiótico más prescrito ha sido la amoxicilina-clavulánico con 18 casos (50,00 % de los 36 pacientes ingresados por sobreinfección bacteriana), seguido de la cloxacilina con 8 casos (22,20 %) y la cefotaxima con 7 (19,44 %). Otros antibióticos prescritos han sido la clindamicina en 3 casos (8,33 %) y la penicilina V y el linezolid en una ocasión (2,78 %).

La mediana de duración de la antibioticoterapia intravenosa ha sido de 5 días.

Las complicaciones infecciosas bacterianas debidas a la varicela han supuesto un total de 207 días de tratamiento antibiótico durante el periodo estudiado.

#### 4.2.2.10.2. Convulsiones

Se han registrado 7 ingresos (9,86 % de los 71 ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas y 12,07 % de los 58 ingresos debidos únicamente a complicaciones) debidos a convulsiones en pacientes con varicela durante el periodo de estudio.

La mediana de edad de los pacientes afectos ha sido de 56 meses. Seis de los 7 casos (85,70 %) se han dado en pacientes mujeres. El diagnóstico definitivo de los pacientes afectos de crisis convulsivas ha sido:

- Crisis desencadenada en 2 casos de pacientes epilépticas conocidas que presentaron episodios convulsivos en el contexto de una varicela activa.
- Crisis febril simple en 2 casos.
- Crisis febril atípica en 1 caso.
- Crisis situacional en 1 caso.
- Síncope convulsivo en 1 caso.

#### 4.2.2.10.3. Neumonía de características virales

Se han ingresado dos pacientes (2,82 % de los 71 ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas y 3,45 % de los 58 ingresos debidos únicamente a complicaciones) con diagnóstico de neumonía de características atípicas. Se trataban de una lactante de 7 meses de edad y una niña de 47 meses de edad, ambos inmunocompetentes.

Han permanecido ingresadas 4 y 5 días respectivamente, precisando oxígeno suplementario y aerosolterapia en el caso de la lactante de 7 meses de edad. Ninguna de ellas ha recibido tratamiento antibiótico.

#### 4.2.2.10.4. Varicela neonatal

Se han recogido 6 ingresos por varicela en neonatos durante el periodo estudiado (8,45 % de los 71 ingresos por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas y 10,34 % de los 58 ingresos debidos a complicaciones), cuyas características se resumen en la tabla 33.

Tabla 33. Características de los pacientes ingresados por varicela neonatal.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
<b>Características epidemiológicas</b>						
<b>Procedencia</b>	España	África subsahariana	Europa del este	España	España	Norte de África
<b>Sexo</b>	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón
<b>Edad (días)</b>	33	34	15	22	1	27
<b>Mes de ingreso</b>	Julio	Julio	Junio	Febrero	Abril	Mayo
<b>Año de ingreso</b>	2009	2010	2010	2011	2013	2014
<b>Estancia (días)</b>	3	1	3	8	3	4
<b>Fuente de contagio</b>	Hermano (7 días antes)	Madre (10 días antes)	Madre (4 días antes)	Hermano (14 días antes)	Madre (14 días antes)	Hermano (15 días antes)
<b>Características clínicas</b>						
<b>Fiebre</b>	Sí	No	No	No	No	No
<b>Evolución</b>	2 días	1 día	2 días	1 día	2 horas	2 días
<b>Síntomas asociados</b>	Exantema vesiculoso	Exantema vesiculoso	Exantema vesiculoso	Exantema vesiculoso	Exantema vesiculoso	Exantema vesiculoso Diarrea
<b>Pruebas complementarias</b>						
<b>Hb* (g/dl)</b>	9,2	12,4	16,4	10,7	17,1	12,9
<b>Leucocitos (cél./ml)</b>	8930	9540	10 560	6200	13 030	7790
<b>NA* (cél./ml)</b>	5054	3463	1056	1556	9600	1520
<b>LA* (cél./ml)</b>	1098	4446	10 442	3069	1800	3940
<b>PCR* máxima (mg/l)</b>	0,4	2	< 2,9	NR*	< 2,9	< 2,9
<b>PCT* máxima (ng/ml)</b>	NR	0,15	< 0,05	NR*	NR*	0,09
<b>Hemocultivo</b>	Negativo	Negativo	NR*	Negativo	NR*	Negativo
<b>Tratamiento recibido</b>						
<b>Aciclovir</b>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Vía aciclovir</b>	VO*	IV* + VO*	IV*	IV*	IV*	IV*
<b>IGEV* previa</b>	No	No	Sí	No	No	No

\* Hb: hemoglobina, NA: neutrófilos absolutos, LA: linfocitos absolutos, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, NR: no realizado, IGEV: inmunoglobulina endovenosa. VO: vía oral. IV: vía intravenosa.



#### 4.2.2.10.5. Shock tóxico

Ingresaron dos casos (2,82 % del total de ingresos y 3,45 % de los ingresos debidos a complicaciones de la varicela) diagnosticados de shock tóxico en el contexto de una varicela, cuyas características se muestran en la tabla 34.

Tabla 34. Características de los pacientes ingresados por shock tóxico.		
	Caso 1	Caso 2
<b>Características epidemiológicas</b>		
<b>Procedencia</b>	España	España
<b>Sexo</b>	Varón	Mujer
<b>Edad (meses)</b>	13	84
<b>Año de ingreso</b>	2009	2011
<b>Estancia (días)</b>	5	7
<b>Características clínicas</b>		
<b>Fiebre máxima</b>	40 °C	40 °C
<b>Evolución</b>	6 días	24 horas
<b>Síntomas asociados</b>	Tos productiva Distrés	Astenia Eritrodermia
<b>Pruebas complementarias</b>		
<b>Hb* (g/dl)</b>	9,1	11,9
<b>Leucocitos (céls./ml)</b>	13 820	11 050
<b>NA* (céls./ml)</b>	9398	9503
<b>LA* (céls./ml)</b>	3179	818
<b>PCR* máxima (mg/l)</b>	203,4	57,1
<b>PCT* máxima (ng/ml)</b>	63,04	NR
<b>Hemocultivo</b>	Contaminado	Negativo
<b>Rx tórax</b>	Normal	Patrón intersticial
<b>Tratamiento recibido</b>		
<b>Antibioticoterapia</b>	Cefotaxima Clindamicina	Penicilina G Clindamicina
<b>Duración antibiótico</b>	7 días	7 días
<b>Aciclovir</b>	No	Sí

\* Hb: hemoglobina, NA: neutrófilos absolutos, LA: linfocitos absolutos, PCR: proteína C reactiva, PCT: procalcitonina, NR: no realizado.

#### 4.2.2.10.6. Púrpura trombopénica inmunomediada

Se han registrado dos ingresos por PTI durante el periodo estudiado.

El primero corresponde a una niña de raza caucásica de 26 meses de edad que acudió a Urgencias por lesiones compatibles con petequias en el contexto de una varicela de una semana de evolución. El nadir de plaquetas se produjo al ingreso, con 8000 plaquetas/cc, y tuvo buena respuesta al tratamiento médico con corticoides.

El segundo caso corresponde a una paciente mujer de 128 meses de edad y procedente de Europa del este que consulta en Urgencias por un cuadro de lesiones cutáneas sugestivas de petequias también en el contexto de una varicela de una semana de evolución. El nadir de plaquetas, con 3000 plaquetas/cc, se alcanzó en el momento del ingreso y tuvo buena respuesta a una dosis de inmunoglobulina polivalente endovenosa.

#### 4.2.2.10.7. Encefalitis post-varicela

Se has recogido dos casos de encefalitis por varicela (2,82 %) durante el periodo de estudio.

El primero se trata de un paciente varón de 41 meses de edad que ingresa por presentar tres episodios convulsivos en el contexto de una varicela en fase de resolución. Se recibió en Urgencias con un nivel de conciencia alternante que llegó hasta una puntuación en la escala de Glasgow adaptada a Pediatría de 8, por lo que se trasladó a UCIP. Allí se confirmó el diagnóstico de encefalitis tras la realización de pruebas complementarias (punción lumbar, resonancia magnética, electroencefalograma, etc.) y se inició tratamiento con aciclovir intravenoso, inmunoglobulina polivalente y anticomiciales,

presentando una evolución favorable. Sin embargo, siguió precisando rehabilitación, logopedia y tratamiento anticonvulsivo en el momento de su alta hospitalaria.

El segundo caso es un paciente varón de 64 meses que ingresa en UCIP por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda secundario una neumonía con derrame paraneumónico, shock séptico y disminución alternante del nivel de conciencia. El electroencefalograma de este paciente objetivó datos de sufrimiento cerebral difuso y disfunción troncoencefálica. La PCR a VVZ en LCR fue positiva. Preciso ventilación mecánica durante 11 días por la insuficiencia respiratoria aguda, de los que 11 fueron en ventilación de alta frecuencia, y administración de drogas vasoactivas durante 5 días por el cuadro de shock séptico acompañante. La recuperación fue completa y sin secuelas en este caso.

#### 4.2.2.10.8. Síndrome de varicela congénita

Ha habido un paciente diagnosticado de síndrome varicela congénita. Se trataba de un lactante varón que ingresó a los 4.2/30 meses de edad por insuficiencia respiratoria que precisó soporte con ventilación no invasiva.

Este paciente había estado ingresado previamente hasta los 4 meses de edad en la Unidad de Neonatología del Hospital Materno Infantil de Málaga con los diagnósticos de crecimiento intrauterino retardado tipo 2, paresia de cuerdas vocales, laringomalacia, trastorno motor esofágico, síndrome de Horner izquierdo, atrofia cortical generalizada leve y portador de translocación cromosómica recíproca de los brazos largos de los cromosomas 1 y 6 (q25, q21).

Se trasladó posteriormente al Hospital Comarcal de la Axarquía, donde permaneció durante 2 días hasta su nuevo traslado a la UCIP por empeoramiento respiratorio.

La madre había sido diagnosticada de varicela en el primer trimestre de embarazo, presentado IgM positiva y seroconversión de la IgG. Se completó el estudio con una amniocentesis, no habiéndose detectado la presencia del VVZ mediante reacción en cadena de la polimerasa en el líquido amniótico.

En total, el paciente ha precisado hospitalización en planta de Pediatría durante 53 días. Además, ha precisado 5 ingresos en UCIP hasta la fecha de finalización del presente trabajo, 3 de ellos por reagudizaciones respiratorias y otros 2 tras la realización de una gastrostomía percutánea y una cirugía antirreflujo con piloroplastia respectivamente. La estancia total en UCIP ha sido de 32 días. Los 3 últimos ingresos en UCIP se produjeron en el año 2015, por lo que no han sido analizados.

A estos 91 días de estancia hospitalaria totales en el ingreso descrito habría que sumar los otros 4 meses de estancia en Neonatología hasta el diagnóstico de síndrome de varicela congénita.

En total, el paciente se fue de alta domiciliaria por primera vez desde su nacimiento a los 7.0/30 meses de edad.

Durante el tiempo de estancia hospitalaria comprendido en el periodo de estudio, ha presentado 1 neumonía de características típicas sin aislamiento bacteriano que ha precisado tratamiento antibiótico intravenoso con amoxicilina-clavulánico durante 10 días.

El paciente presenta en el momento de finalización de este trabajo estancamiento ponderal y un trastorno de la motilidad esofágica que ha

precisado alimentación por sonda nasogástrica y, finalmente, la realización de una gastrostomía con técnica antirreflujo, aunque se han realizado fuera del periodo incluido en el estudio.

#### *4.2.2.11. Tratamiento recibido*

##### *4.2.2.11.1. Tratamiento de sostén*

Todos los pacientes ingresados han recibido tratamiento general de sostén según las necesidades individuales. Estas medidas generales, que incluyen a la sueroterapia intravenosa, los antitérmicos, los antihistamínicos, las curas locales, etc., no se han analizado por la intrascendencia de esa información respecto al objetivo del presente estudio.

Sí se decidió analizar el empleo de tratamiento antiviral y antibiótico, tal y como se describe a continuación.

##### *4.2.2.11.2. Aciclovir*

Se ha podido determinar la administración o no de aciclovir durante la estancia hospitalaria en 70 de los 71 ingresos analizados (98,59 %). No se ha analizado el tratamiento con aciclovir de forma extrahospitalaria tras el alta.

Veintisiete pacientes (38,03 %) han recibido tratamiento con aciclovir durante su hospitalización. La mediana de duración total del tratamiento ha sido de 4 días, con un rango intercuartílico de entre 3 y 5 días y un rango de entre 1 y 7 días.

a. Aciclovir vía intravenosa

En 20 pacientes (74,07 % de los pacientes tratados y 28,17 % de los 71 ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas) el tratamiento se ha administrado exclusivamente por vía intravenosa durante una mediana de duración de 4 días, un rango intercuartílico de 3 – 5 días y un rango de 1 – 7 días.

Las razones de iniciar el tratamiento con aciclovir intravenoso han sido:

- Cinco pacientes en tratamiento inmunosupresor, lo que representa a un 18,52 % de los tratados con aciclovir intravenoso y a un 7,04 % del total de ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas. Estos cinco pacientes corresponden con los descritos en el apartado 4.2.2.9.
- Cuatro pacientes con infección neonatal, lo que supone un 14,81 % de los pacientes tratados con aciclovir intravenoso y un 5,63 % del total de pacientes ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas.
- Dos paciente con diagnóstico de bacteriemia, lo que representa a un 7,41 % de los pacientes tratados con aciclovir intravenoso y a un 2,82 % del total de pacientes ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas.
- Dos pacientes con encefalitis, lo que supone un 7,41 % de los pacientes tratados con aciclovir intravenoso y un 2,82 % del total de pacientes ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas.

- Un caso intrafamiliar secundario, lo que representa al 3,70 % de los pacientes tratados con aciclovir intravenoso y al 1,41 % del total de pacientes ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas.
- Una niña con neumonía bacteriana, lo que representa al 3,70 % de los pacientes tratados con aciclovir intravenoso y al 1,41 % del total de pacientes ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas.
- Causa desconocida en 5 casos, lo que supone un 18,52 % de los pacientes tratados con aciclovir intravenoso y un 7,04 % del total de pacientes ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas.

Ha habido un paciente (18,52 % de los pacientes tratados y 1,41 % del total de pacientes ingresados) ingresado por varicela neonatal que ha recibido tratamiento durante un día con aciclovir intravenoso y posteriormente un día más con aciclovir oral durante su estancia hospitalaria.

No se han descrito reacciones adversas relacionadas con el aciclovir intravenoso durante el periodo de estudio.

#### b. Aciclovir vía oral

Se han registrado 6 pacientes (22,22 % de los pacientes tratados y 8,45 % del total de ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas) que recibieron tratamiento exclusivamente oral

con aciclovir. La duración mediana ha sido de 4,50 días, con un rango intercuartílico de entre 2,50 y 5 días y un rango de entre 1 y 5 días.

Los pacientes tratados exclusivamente oral durante su hospitalización han sido:

- Dos pacientes (2,82 % de los ingresados por varicela y circunstancias relacionadas) de 7 y 47 meses con diagnóstico de neumonía atípica.
- Dos pacientes (2,82 % de los ingresados por varicela y circunstancias relacionadas) de 56 y 67 meses con diagnóstico de crisis convulsivas. El primero de ellos presentó una crisis febril simple y el segundo, un síncope convulsivo.
- Un lactante (1,41 % de los ingresados por varicela y circunstancias relacionadas) de 4 meses con una sobreinfección cutánea superficial.
- Un niño (1,41 % de los ingresados por varicela y circunstancias relacionadas) de 73 meses con una artritis reactiva de rodilla izquierda.

Como se comentó en el apartado anterior, ha habido un paciente con varicela neonatal que ha recibido tratamiento con aciclovir por vía oral tras un día de tratamiento intravenoso.

En 4 casos (4,63 % del total de ingresados por varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas) se había iniciado tratamiento domiciliario con aciclovir oral antes del ingreso hospitalario.

No se han descrito reacciones adversas relacionadas con el aciclovir oral durante el periodo de estudio.



#### 4.2.2.11.3. Antibioticoterapia

Solo se ha analizado el tratamiento antibiótico recibido a consecuencia de las complicaciones infecciosas de la varicela, que ya han sido analizadas en el apartado 4.2.2.10.1.

#### 4.2.2.12. *Fallecimientos*

Durante el periodo de estudio se ha producido un único fallecimiento a consecuencia de complicaciones secundarias a varicela (1,41 %). Se trata de un niño de 55 meses, no vacunado frente a varicela y afecto de encefalopatía hipóxico-isquémica un había acudido al hospital en situación de insuficiencia respiratoria grave y en el que se decidió conjuntamente con la familia limitar el esfuerzo terapéutico, falleciendo a las 36 horas de ingreso.

#### 4.2.2.13. *Secuelas*

Dos de los pacientes ingresados durante el periodo de estudio (2,82 %) han presentado secuelas a consecuencia de complicaciones de la varicela.

- Un paciente afecto de encefalitis post-varicela, que ha precisado rehabilitación y seguimiento por parte de Logopedia e inicio de tratamiento anticomitial.
- Un paciente diagnosticado de varicela congénita, con las secuelas ya descritas en el apartado 4.2.2.10.8.

No se han recogido las secuelas a nivel cutáneo tales como cicatrices, etc.

#### **4.2.3. Pacientes ingresados por varicela intercurrente**

Se han recogido 11 casos de varicela intercurrente (13,09 % del total de los 84 ingresos).

##### *4.2.3.1. Edad*

La mediana de edad de los pacientes ingresados ha sido de 39 meses, con una desviación típica de 49,04 y un rango de entre 2 y 153 meses.

##### *4.2.3.2. Distribución temporal de los ingresos*

Se han registrado 3 ingresos (27,27 % de los 11 ingresos de varicela intercurrente) en los años 2008, 2010 y 2012. Los ingresos restantes han tenido lugar en el año 2009 y 2014, con un ingreso en cada año.

El mes en el que se han producido más ingresos ha sido mayo, con 4 casos (36,36%). Ha habido 3 ingresos en enero (27,27 %) y un ingreso (9,09 %) en cada uno de los meses de febrero, marzo, julio y diciembre.

##### *4.2.3.3. Estancia en planta*

La mediana de estancia en planta ha sido de 4 días, con una desviación típica de 3,26 y un rango de entre 2 y 11 días (tabla 35).

##### *4.2.3.4. Motivos de ingreso*

La causa más frecuente de ingreso ha sido la infección respiratoria, con 4 casos (36,36 %) correspondientes a una niña de 39 meses con una bronquitis aguda, un niño de 16 meses con una neumonía adquirida en la comunidad de características típicas y 2 lactantes de 5 y 14 meses con bronquiolitis.

Ha habido 2 casos (18,18 %) de infecciones gastrointestinales, que correspondieron con una gastroenteritis por *Campylobacter* spp. en un niño de 40 meses y un cuadro de hiperémesis de probable origen viral en un niño de 78 meses.

El resto de motivos de ingreso se detallan en la tabla 35.

#### 4.2.3.5. Día de inicio de exantema

Se ha podido obtener el día exacto del inicio del exantema durante la estancia hospitalaria en 7 de los 11 pacientes (63,63 %), con un rango de entre 0 y 8 días.

En los otros 4 casos (36,36 %), el tiempo de estancia no superó los 10 días, por lo que, aún sin disponer del día de inicio del exantema, han sido considerados casos intercurrentes y no nosocomiales, como se explica en el apartado de Material y Métodos.

Tabla 35. Pacientes ingresados por varicela intercurrente.

Motivo de ingreso	n	Año	Edad	Sexo	Día de inicio	Estancia
Infección respiratoria	4	2008	39	Mujer	ND*	10
		2009	5	Mujer	0	11
		2010	16	Varón	4	9
		2014	14	Mujer	0	2
Infección gastrointestinal	2	2008	40	Varón	ND*	7
		2008	78	Varón	ND*	4
Dolor abdominal	1	2012	153	Varón	ND*	3
Apendicitis	1	2010	94	Varón	2	3
Reflujo gastroesofágico	1	2010	2	Varón	8	9
Epilepsia (debut)	1	2012	15	Varón	4	4
Intoxicación por hidrocarburos	1	2012	100	Varón	4	4

\* ND: no disponible

#### **4.2.4. Pacientes diagnosticados de varicela nosocomial**

Se han recogido 2 casos diagnosticados de varicela nosocomial durante el periodo de estudio.

El primero corresponde a un niño de 149 meses de edad, de origen español, ingresado en 2014 a consecuencia de una piomiositis con formación de abscesos a nivel de glúteo menor y oblicuo interno derechos con extensión ósea y osteomielitis de isquion. Durante los 78 días que ha permanecido hospitalizado, ha cursado una varicela diagnosticada como nosocomial y sin relación con el cuadro principal, por la que completó 5 días de tratamiento oral con aciclovir y que transcurrió sin otras incidencias. En la historia clínica el día de inicio del exantema vesiculoso ni el posible foco de infección.

El segundo caso se dio también en 2014 en un lactante varón de 4 meses de edad trasladado de Melilla por una diarrea con desnutrición y fallo de medro, que inició síntomas de varicela tras 14 días de estancia hospitalaria. Permaneció ingresado durante 28 días y recibió un ciclo de aciclovir intravenoso sin otras incidencias al respecto. Tampoco es posible identificar el foco de la infección por los datos disponibles en la historia clínica.

4. Resultados  
4.2. Pacientes hospitalizados con varicela

### **4.3. COBERTURA VACUNAL FRENTE A LA VARICEA Y POBACIÓN SUSCEPTIBLE A LA VARICELA EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA**

#### **4.3.1. Estimación de la población vacunada frente a la varicela en la provincia de Málaga en niños de hasta 12 años de edad**

La primera vacuna frente a la varicela (Varilrix<sup>®</sup>, del laboratorio Glaxo-Smith-Kline) se autorizó en España en 1998, aunque no empezó a distribuirse para uso exclusivamente hospitalario hasta finales del año 2003, recomendándose en ese momento por parte del Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría una pauta de una única dosis de vacuna en niños de 1 año de vida. En el año 2005, se comercializa la segunda vacuna frente a la varicela disponible en España, Varivax<sup>®</sup> (Sanofi-Pasteur-MSD), disponible en las farmacias para pacientes sanos a partir de 1 año de edad. La mayoría de dosis administradas durante ese periodo han ido destinadas a niños de 1 año de edad.

A partir del año 2008, la recomendación del CAV se adaptó a la información disponible internacionalmente y se incorporó una segunda dosis de vacuna a partir de los 2 años de edad. A partir de este momento, habrá por tanto un porcentaje creciente de dosis administradas como dosis de recuerdo en niños ya vacunados.

Los datos de venta de vacuna frente a la varicela en la provincia de Málaga durante el periodo 2003 – 2014 facilitados por la empresa Sanofi-Pasteur-MSD han sido elaborados por su departamento comercial en base a estudios propios post-comercialización. Dichos estudios también se han utilizado para estimar el porcentaje de vacunas vendidas cada año que se

administran a niños de 1 y 2 años y el porcentaje de vacunas que se administran como primera o segunda dosis a partir del año 2008.

Se han incluido tanto las ventas de su vacuna, Varivax<sup>®</sup>, como las de la otra vacuna disponible para uso hospitalario hasta el año 2014, Varilrix<sup>®</sup>. Estos datos se exponen en la tablas 36.

Tabla 36. Número de dosis de vacunas frente a varicela vendidas en la provincia de Málaga desde su comercialización.

<b>Año</b>	<b>Varivax<sup>®</sup></b>	<b>Varilrix<sup>®</sup></b>	<b>Total</b>
2003	-	936	<b>936</b>
2004	-	4898	<b>4898</b>
2005	4172	4077	<b>8249</b>
2006	5789	4964	<b>10 753</b>
2007	4450	5430	<b>9880</b>
2008	4450	5430	<b>9880</b>
2009	8535	2718	<b>11 253</b>
2010	12 128	-	<b>12 128</b>
2011	13 494	-	<b>13 494</b>
2012	16 279	-	<b>16 279</b>
2013	11 769	-	<b>11 769</b>
2014	454	-	<b>454</b>
<b>Total</b>	<b>81 520</b>	<b>28 453</b>	<b>109 973</b>

*Datos facilitados por Sanofi-Pasteur-MSD*

Sobre este número absoluto de dosis vendidas se han aplicado los porcentajes estimados en los estudios realizados por Sanofi-Pasteur-MSD (tabla 37). Se ha obtenido así el número estimado de dosis de vacuna que se han administrado como primera dosis y las que se han administrado como dosis de recuerdo, tanto en niños que hayan iniciado la vacunación al año de edad como aquellos niños que la hayan iniciado a partir de los 2 años de edad. El porcentaje de niños que comienza la vacunación después de los 2 años es prácticamente nulo y no se ha tenido en cuenta, por lo que las dosis no administradas al año de edad se contabilizan como administradas a los 2 años de edad. Los resultados se muestran en la tabla 38.

#### 4. Resultados

##### 4.3. Cobertura vacunal frente a la varicela y población susceptible a la varicela en la provincia de Málaga

Tabla 37. Estimación del porcentaje de dosis de vacuna frente a la varicela administradas como primovacunación y como dosis de refuerzo. Estimación del porcentaje de dosis de vacuna frente a la varicela administradas en niños de 1 año edad y niños de 2 año de edad.

	1 año	2 años	1ª dosis	2ª dosis
2003	83 %	17 %	100 %	0 %
2004	83 %	17 %	100 %	0 %
2005	83 %	17 %	100 %	0 %
2006	83 %	17 %	100 %	0 %
2007	83 %	17 %	100 %	0 %
2008	83 %	17 %	100 %	0 %
2009	83 %	17 %	83 %	17 %
2010	83 %	17 %	75 %	25 %
2011	83 %	17 %	68 %	32 %
2012	90 %	10 %	66 %	34 %
2013	90 %	10 %	66 %	34 %
2014	90 %	10 %	66 %	34 %

*Datos facilitados por Sanofi-Pasteur-MSD*

Tabla 38. Estimación del número de dosis administradas de vacuna frente a la varicela

	Niños 1 año		Niños 2 años		Total
	1ª dosis	2ª dosis	1ª dosis	2ª dosis	
2003	775	0	161	0	936
2004	4058	0	840	0	4898
2005	6834	0	1415	0	8249
2006	8908	0	1845	0	10 753
2007	8185	0	1695	0	9880
2008	8185	0	1695	0	9880
2009	7768	1554	1609	322	11 253
2010	7554	2493	1565	516	12 128
2011	7647	3532	1584	732	13 495
2012	9629	5056	1045	549	16 279
2013	6961	3655	756	397	11 769
2014	269	141	29	15	454
<b>Total</b>	<b>76 773</b>	<b>16431</b>	<b>14 239</b>	<b>2531</b>	<b>109 974</b>

Con estas cifras se ha elaborado una tabla en la que se ha calculado el número acumulado de niños vacunados en la provincia de Málaga desde que se dispone de las vacunas frente a varicela en España (tabla 39). No se han contabilizado los niños mayores de 12 años porque a partir de esa edad la vacunación frente a la varicela está incluida dentro del calendario financiado por la Sanidad Pública andaluza.



Tabla 39. Estimación del número acumulado de niños vacunados por edad y año en la provincia de Málaga desde la comercialización de la vacuna frente a la varicela en España hasta el año 2014.

Edad	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1 año	775	4058	6834	8908	8185	8185	7769	7554	7647	9629	6962	269
2 años	161	1616	5473	8679	10604	12299	9794	9333	9138	8692	10 385	6991
3 años	-	161	1616	5473	8679	10604	12 299	9794	9333	9138	8692	10 385
4 años	-	-	161	1616	5473	8679	10 604	12 299	9794	9333	9138	8692
5 años	-	-	-	161	1616	5473	8679	10 604	12 299	9794	9333	9138
6 años	-	-	-	-	161	1616	5473	8679	10 604	12 299	9794	9333
7 años	-	-	-	-	-	161	1616	5473	8679	10 604	12 299	9794
8 años	-	-	-	-	-	-	161	1616	5473	8 679	10 604	12 299
9 años	-	-	-	-	-	-	-	161	1616	5473	8679	10 604
10 años	-	-	-	-	-	-	-	-	161	1616	5473	8679
11 años	-	-	-	-	-	-	-	-	-	161	1616	5473
12 años	-	-	-	-	-	1400	1410	1417	1442	1506	1529	1555
<b>Total</b>	<b>936</b>	<b>5834</b>	<b>14 083</b>	<b>24 836</b>	<b>34 716</b>	<b>48 415</b>	<b>57 802</b>	<b>66 929</b>	<b>76 184</b>	<b>86 923</b>	<b>94 502</b>	<b>93 210</b>

Una vez que se ha obtenido el número estimado acumulado de niños vacunados, esta cifra se ha comparado con la población de entre 1 y 12 años en la provincia de Málaga durante los años referidos obtenida a través del Instituto Nacional de Estadística como se detalló en el apartado de Material y Métodos (tabla 40), obteniéndose así la cobertura vacunal estimada frente a la varicela desde la comercialización de la vacuna en España hasta el año 2014 (tabla 41 y figura 33).

Tabla 40. Población de la provincia de Málaga por edad y año.

Edad	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1 año	14 684	15 918	16 626	17 259	17 996	18 326	18 904	17 704	17 310	17 098	16 607	15 544
2 años	14 479	15 146	15 278	16 508	17 123	17 919	18 347	18 467	18 786	17 791	17 487	17 330
3 años	14 278	15 878	15 490	15 637	16 951	17 598	18 178	18 472	18 539	18 788	17 912	17 615
4 años	13 675	14 689	15 288	15 851	16 008	17 290	17 796	18 259	18 557	18 657	18 926	18 036
5 años	13 743	14 127	15 031	15 630	16 116	16 337	17 429	17 858	18 372	18 633	18 757	18 987
6 años	13 614	14 095	14 506	15 375	15 898	16 483	16 459	17 486	17 873	18 486	18 708	18 871
7 años	13 924	13 974	14 417	14 795	15 703	16 331	16 644	16 537	17 544	17 949	18 567	18 744
8 años	13 862	14 254	14 314	14 723	15 086	16 068	16 479	16 717	16 580	17 621	18 032	18 676
9 años	13 732	14 205	14 549	14 594	15 028	15 441	16 286	16 562	16 781	16 723	17 711	18 119
10 años	15 630	15 113	14 480	14 781	14 953	15 336	15 653	16 385	16 607	16 909	16 787	17 760
11 años	15 454	15 954	15 420	14 742	15 055	15 290	15 539	15 752	16 462	16 730	17 011	16 839
12 años	15 674	15 749	16 251	15 687	15 009	15 380	15 489	15 576	15 845	16 548	16 081	17 087
<b>Total</b>	<b>173 748</b>	<b>178 101</b>	<b>181 652</b>	<b>184 548</b>	<b>191 016</b>	<b>197 797</b>	<b>203 203</b>	<b>205 776</b>	<b>209 257</b>	<b>211 933</b>	<b>213 307</b>	<b>213 609</b>

#### 4. Resultados

##### 4.3. Cobertura vacunal frente a la varicela y población susceptible a la varicela en la provincia de Málaga

Tabla 41. Cobertura vacunal frente a la varicela en niños de hasta 12 años durante el periodo 2003 – 2014.

Año	Población	Niños vacunados	Cobertura vacunal
2003	173 748	936	0,54 %
2004	178 101	5834	3,28 %
2005	181 652	14 083	7,75 %
2006	185 548	24 836	13,39 %
2007	191 016	34 716	18,17 %
2008	197 797	48 415	24,48 %
2009	203 203	57 802	28,45 %
2010	205 776	66 929	32,53 %
2011	209 257	76 184	36,41 %
2012	211 933	86 923	41,01 %
2013	213 307	94 502	44,30 %
2014	213 609	93 210	43,64 %

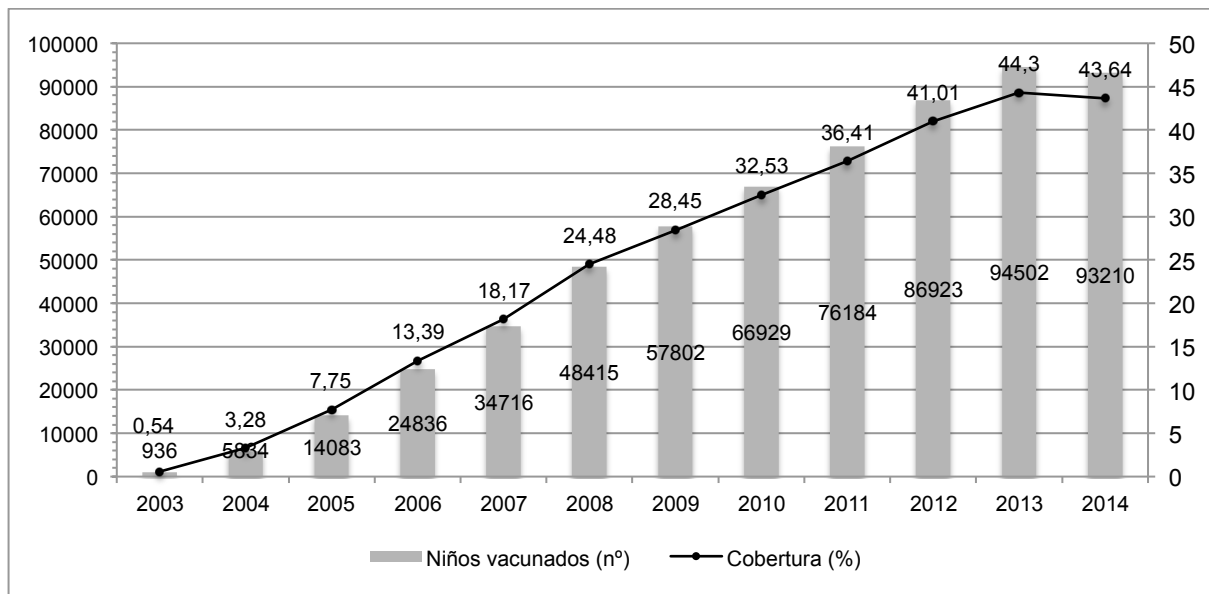


Figura 33. Barras: Número acumulado estimado de niños de hasta 12 años vacunados frente a la varicela en la provincia de Málaga. Línea: Cobertura vacunal estimada frente a la varicela en niños de hasta 12 años en la provincia de Málaga.

#### 4.3.2. Estimación de la población de hasta 12 años susceptible a la varicela en la provincia de Málaga

Se ha calculado la diferencia entre la población de niños de entre 1 y 12 años de la provincia de Málaga para cada año estudiado y el número estimado de niños vacunados en ese mismo rango de edad, obteniéndose así el número crudo de niños que no han sido vacunados.

A esta cifra, se le ha restado el porcentaje de niños que se estima que padecen la varicela de forma natural, según se ha establecido en el apartado de Material y Métodos.

El resultado final es el número de niños que ni han sido vacunados frente a la varicela ni han pasado la enfermedad de forma natural, constituyendo por tanto la bolsa de población susceptible a la varicela para cada año evaluado (tablas 42 y figura 34; solo se muestra el periodo 2008 - 2014).

Tabla 42. Estimación de la población susceptible a la varicela en Málaga hasta los 12 años de edad.

Edad	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1 año	10.141	11.136	10.150	9.663	7.469	9.646	15.275
2 años	2.967	4.516	4.823	5.094	4.804	3.750	5.459
3 años	3.693	3.104	4.582	4.861	5.095	4.868	3.818
4 años	4.547	3.798	3.147	4.627	4.923	5.168	4.934
5 años	5.736	4.620	3.831	3.207	4.667	4.976	5.201
6 años	3.078	2.274	1.823	1.505	1.281	1.845	1.974
7 años	3.347	3.111	2.290	1.835	1.521	1.298	1.853
8 años	3.326	3.378	3.126	2.299	1.851	1.538	1.320
9 años	3.196	3.371	3.395	3.139	2.329	1.870	1.556
10 años	1.396	1.424	1.491	1.497	1.392	1.030	826
11 años	1.391	1.414	1.433	1.498	1.508	1.401	1.034
12 años	1.272	1.281	1.288	1.311	1.369	1.390	1.413
<b>Total</b>	<b>44.090</b>	<b>43.427</b>	<b>41.380</b>	<b>40.535</b>	<b>38.208</b>	<b>38.778</b>	<b>44.663</b>

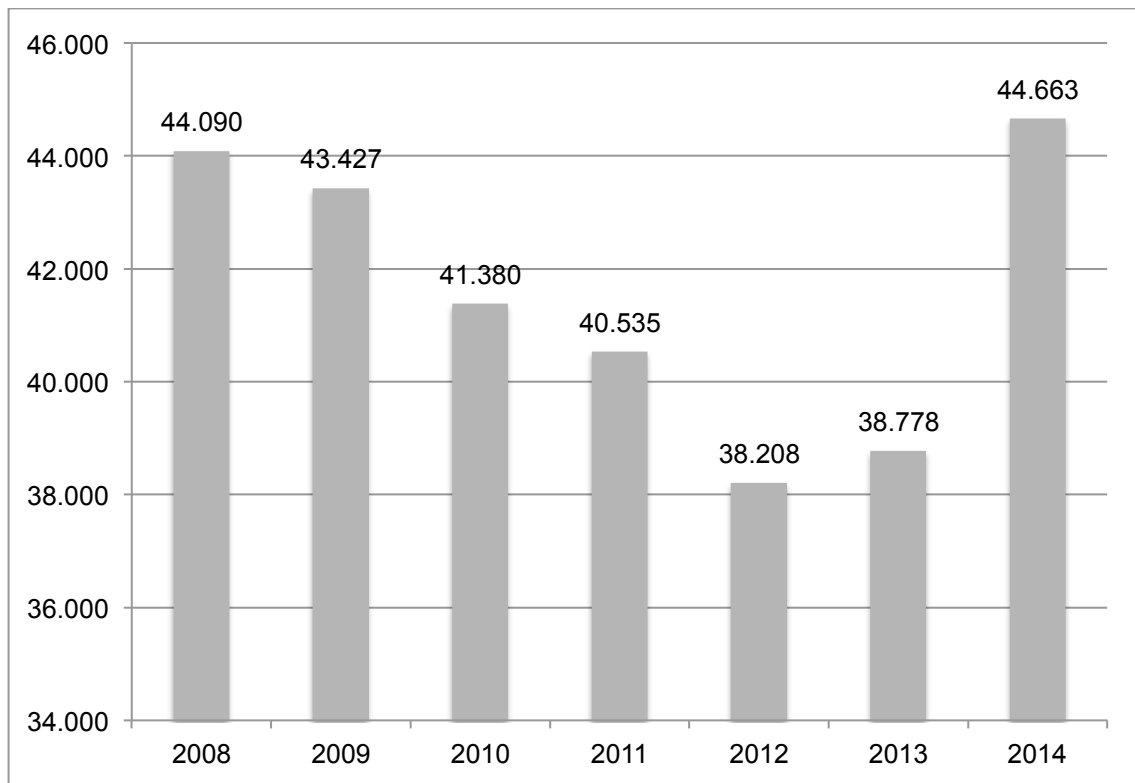


Figura 34. Distribución anual de la estimación de población de hasta 12 años de edad susceptible de padecer varicela en la provincia de Málaga durante el periodo 2008 - 2014.

Se ha comparado el volumen de población susceptible estimado en 2014 con el estimado en el resto de años mediante el test  $\chi^2$ . Se ha encontrado que el volumen estimado de población susceptible a la varicela en el año 2014 es superior de forma estadísticamente significativa respecto al del resto de años comprendidos en el periodo de estudio (tablas 43 – 48). El p-valor considerado significativo ha sido  $0,05 / 6 = 0,008$ .

Tabla 43. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : población susceptible a la varicela estimada en 2014 vs 2013

		Susceptible	No susceptible	Total
Año	2014	44 663	168 945	213 608
	2013	38 778	174 529	213 307
Total		83 441	343 474	426 915
Chi cuadrado 505,63		p= 0,0000		

4. Resultados

4.3. Cobertura vacunal frente a la varicela y población susceptible a la varicela en la provincia de Málaga

Tabla 44. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : población susceptible a la varicela estimada en 2014 vs 2012

		Susceptible	No susceptible	Total
Año	2014	44 663	168 945	213 608
	2012	38 208	173 725	211 933
<b>Total</b>		<b>82 871</b>	<b>342 670</b>	<b>425 541</b>
		<i>Chi cuadrado 562,89</i>		<i>p= 0,0000</i>

Tabla 45. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : población susceptible a la varicela estimada en 2014 vs 2011

		Susceptible	No susceptible	Total
Año	2014	44 663	168 945	213 608
	2011	40 535	168 721	209 256
<b>Total</b>		<b>85 198</b>	<b>337 666</b>	<b>422 864</b>
		<i>Chi cuadrado 155,38</i>		<i>p= 0,0000</i>

Tabla 46. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : población susceptible a la varicela estimada en 2014 vs 2010

		Susceptible	No susceptible	Total
Año	2014	44 663	168 945	213 608
	2010	41 380	164 397	205 777
<b>Total</b>		<b>86 043</b>	<b>333 342</b>	<b>419 385</b>
		<i>Chi cuadrado 41,10</i>		<i>p= 0,0000</i>

Tabla 47. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : población susceptible a la varicela estimada en 2014 vs 2009

		Susceptible	No susceptible	Total
Año	2014	44 663	168 945	213 608
	2009	43 427	159 775	203 202
<b>Total</b>		<b>88 090</b>	<b>328 720</b>	<b>416 810</b>
		<i>Chi cuadrado 13,36</i>		<i>p= 0,0003</i>

Tabla 48. Tabla de contingencia para el cálculo de  $\chi^2$ : población susceptible a la varicela estimada en 2014 vs 2008

		Susceptible	No susceptible	Total
Año	2014	44 663	168 945	213 608
	2008	44 090	153 707	197 797
<b>Total</b>		<b>88 753</b>	<b>322 652</b>	<b>411 405</b>
		<i>Chi cuadrado 115,88</i>		<i>p= 0,0000</i>

### 4.3.3. Relación entre la retirada de la vacuna frente a la varicela de las farmacias comunitarias y los pacientes atendidos por varicela o sus complicaciones en el Hospital Materno-Infantil de Málaga

#### 4.3.3.1. Urgencias Pediátricas

Como se apuntó en el apartado 4.1.3, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes que consultan por varicela en Urgencias Pediátricas entre el año 2014, año en el que se bloqueó el acceso a la vacuna en las farmacias comunitarias, y el resto de años estudiados excepto 2010.

La relación entre el porcentaje de consultas a causa de la varicela en Urgencias Pediátricas y población susceptible estimada en el apartado anterior, se expone en la figura 35.

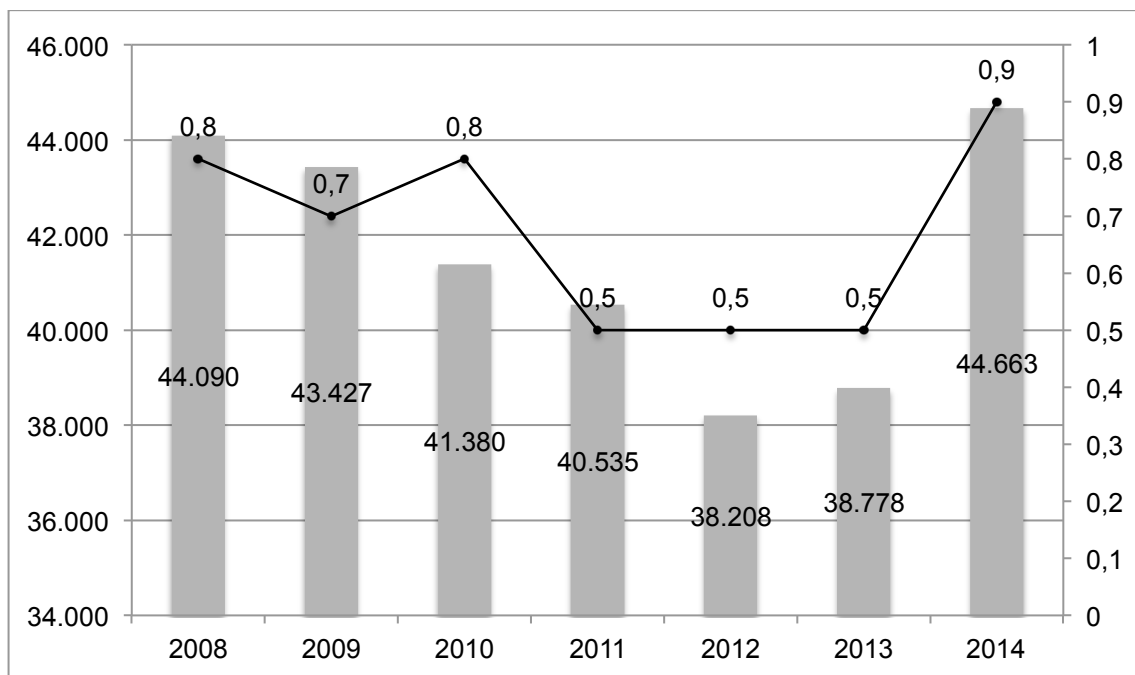


Figura 35. Barras: población estimada de niños de hasta 12 años de edad susceptibles a la varicela. Línea: porcentaje de consultas debidas a la varicela en Urgencias Pediátricas.

Se ha realizado un análisis de regresión lineal entre el número estimado de pacientes susceptibles a la varicela de hasta 12 años de edad en la provincia de Málaga y el número de consultas por varicela en Urgencias Pediátricas durante el periodo de estudio. Se ha encontrado asociación lineal estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ) entre ambas cifras para un coeficiente  $\beta$  de 0,05 (IC 95 %: 0,016 – 0,083). Es decir, cada aumento de 100 personas susceptibles supone un aumento de 5 consultas por varicela en Urgencias Pediátricas (tabla 49 y figura 36).

Tabla 49. Regresión lineal entre población de hasta 12 años de edad susceptible a la varicela y número de consultas por varicela en Urgencias Pediátricas.

Coeficientes*							
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Significación	IC 95 % para $\beta$	
	$\beta$	Error típico	$\beta$			Lím. inferior	Lím. superior
Constante	-1489,37	542,59		-2,75	0,041	-2884,14	-95,58
Susceptibles	0,050	0,013	0,863	3,81	0,012	0,016	0,083

\* Variable dependiente: consultas a Urgencias por varicela

\* Variable dependiente: consultas a Urgencias por varicela

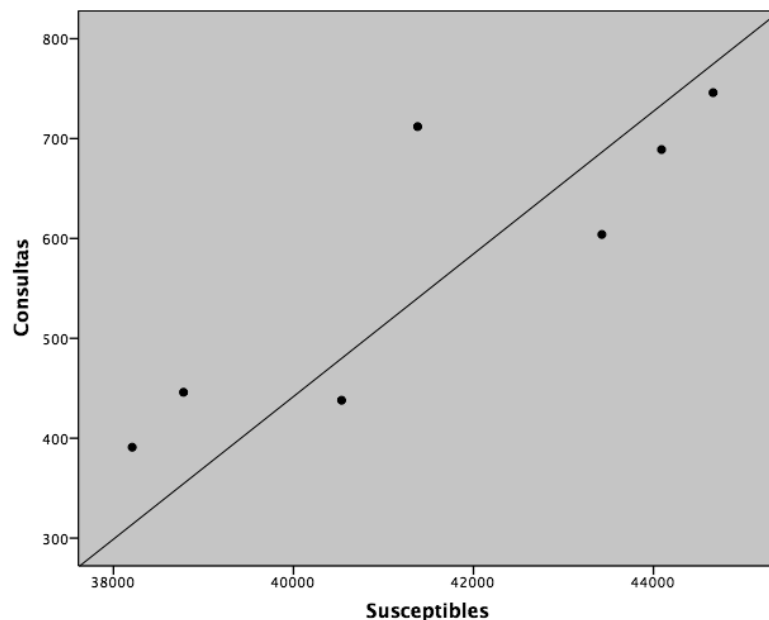


Figura 36. Recta de regresión lineal entre población estimada de hasta 12 años susceptible a la varicela en la provincia de Málaga y número de consultas por varicela en Urgencias Pediátricas.



#### 4.3.3.2. Pacientes ingresados con varicela

Como se describe en el apartado 4.2.2.4, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto al porcentaje de pacientes ingresados a consecuencia de la varicela entre el año 2014 y los años 2013 y 2012.

La relación entre población susceptible estimada y porcentaje de ingresos debidos a varicela se expone en la figura 37.

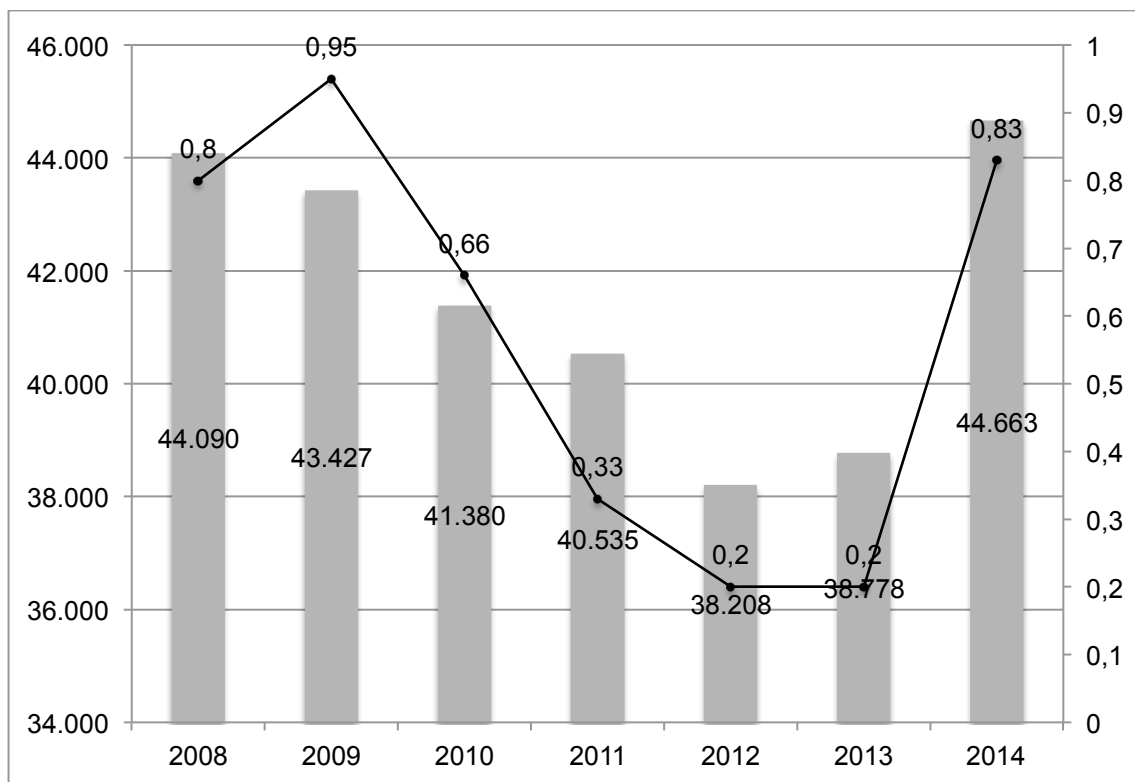


Figura 37. Barras: población estimada de niños de hasta 12 años de edad susceptibles a la varicela. Línea: porcentaje de ingresos debidos a la varicela.

Se ha realizado un análisis de regresión lineal entre el número estimado de pacientes susceptibles a la varicela de hasta 12 años de edad en la provincia de Málaga y el número de ingresos por varicela durante el periodo de

estudio. Se ha encontrado asociación lineal estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ) entre ambas cifras para un coeficiente  $\beta$  de 0,002 (IC 95 %: 0,001 – 0,003). Es decir, cada aumento de 1000 personas susceptibles supone un aumento potencial de 2 ingresos por varicela (tabla 50 y figura 38).

Tabla 50. Regresión lineal entre población de hasta 12 años de edad susceptible a la varicela y número de ingresos por varicela

Coeficientes*							
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Significación	IC 95 % para $\beta$	
	$\beta$	Erro típico	$\beta$			Lím. inferior	Lím. superior
Constante	-77,12	15,17		-5,09	0,04	-116,11	-38,14
Susceptibles	0,002	0,000	0,935	5,89	0,02	0,001	0,003

\* Variable dependiente: ingresos por varicela

\* Variable dependiente: ingresos por varicela

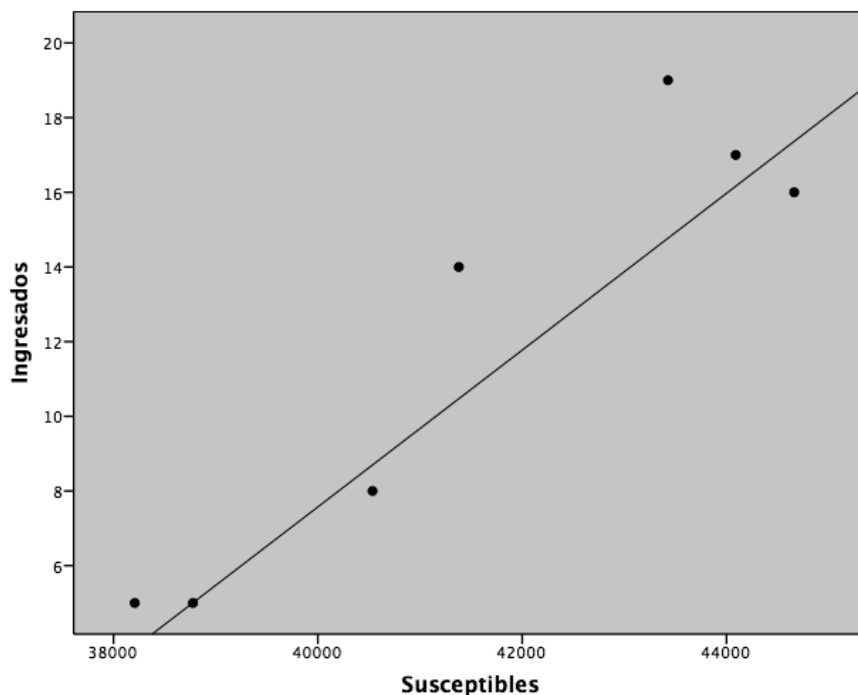


Figura 38. Recta de regresión lineal entre población estimada de hasta 12 años susceptible a la varicela en la provincia de Málaga y número de ingresos por varicela.

#### 4. Resultados

##### 4.3. Cobertura vacunal frente a la varicela y población susceptible a la varicela en la provincia de Málaga

## 5. Discusión



## 5.1. PACIENTES CON VARICELA ATENDIDOS EN URGENCIAS PEDIÁTRICAS

### 5.1.1. Asistencia a Urgencias pediátricas

Durante el periodo de estudio, se ha objetivado un descenso prácticamente constante del número de consultas en Urgencias Pediátricas, bajando desde 88 712 consultas en 2008 hasta 80 397 consultas en 2014. Esto supone un descenso de 8315 consultas al año (9,37 %).

Este descenso en las consultas no se debe a un descenso en la población en edad pediátrica (de 0 a 14 años) en el área metropolitana de Málaga, que ha permanecido prácticamente constante según los datos oficiales del Ayuntamiento de Málaga, tal y como se muestra en la figura 39<sup>91</sup>.

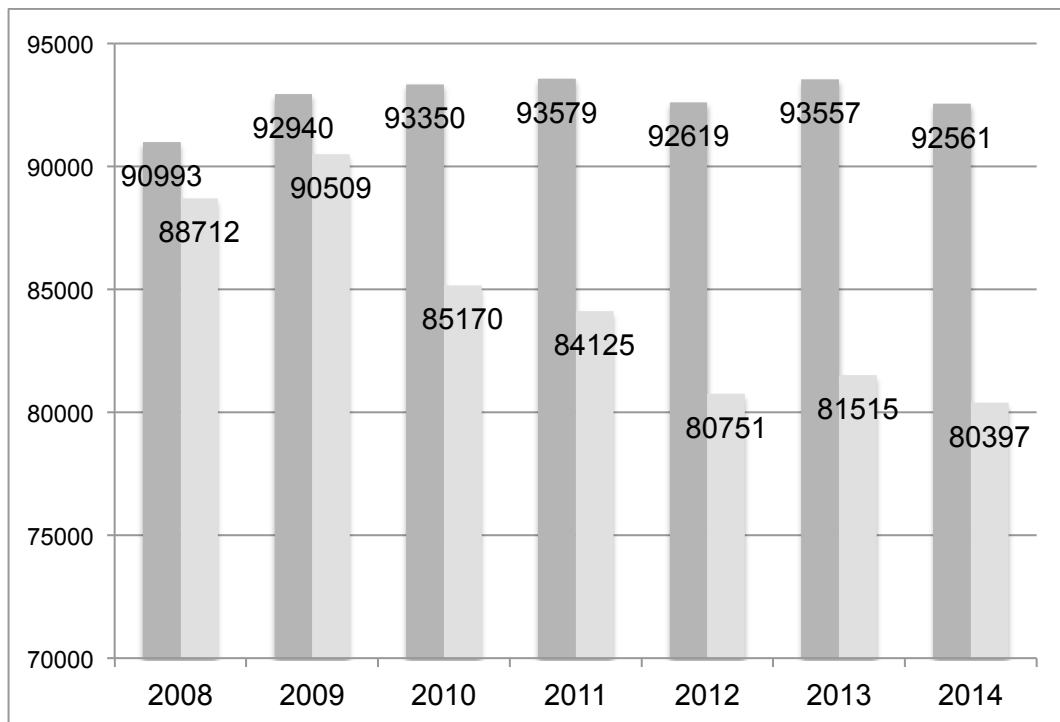


Figura 39. Distribución anual de las consultas a Urgencias Pediátricas (barras claras; n= 591 149) y de la población de 0 a 14 años residente en el área metropolitana de Málaga (barras oscuras).

No se dispone de los datos necesarios para establecer las causas del descenso de asistencia a Urgencias objetivado en el presente trabajo, pero probablemente el enorme desarrollo experimentado en los últimos años por la Sanidad Privada en el área de influencia del Hospital Materno-Infantil de Málaga haya tenido un papel relevante en este fenómeno.

#### **5.1.2. Consultas por varicela atendidas en Urgencias Pediátricas**

Se han registrado 3946 consultas con diagnóstico de varicela atendidas en Urgencias Pediátricas durante el periodo estudiado, lo que supone un 0,56 % del total de los pacientes atendidos en el Área de Urgencias del Hospital Materno-Infantil y un 0,67 % de los pacientes atendidos en Urgencias Pediátricas.

No se han encontrado referencias en la literatura para poder comparar estas cifras con otros trabajos españoles. La gran mayoría de los estudios epidemiológicos estiman la incidencia o las consultas a Urgencias por 100 000 habitantes, pero ninguno de los trabajos nacionales revisados publica la relación de las consultas por varicela respecto a total de casos atendidos en Servicios de Urgencias Pediátricas en España durante el periodo estudio.

En un trabajo realizado en el Hospital de Niños de Boston publicado en 2001, Rhein *et al.* sí comunican unos porcentajes de visitas a Urgencias debidas a varicela tras la introducción de la vacunación sistemática en EE. UU. del 0,40 y el 0,54 % del total de visitas a Urgencias durante los años 1996 y 1997 respectivamente, superponibles a los obtenidos en el presente trabajo, aunque no se especifica si se incluyeron pacientes quirúrgicos o no en el análisis<sup>92</sup>.

### 5.1.3. Distribución anual de las consultas

Durante el periodo 2008 – 2014, se ha apreciado un descenso del porcentaje de consultas a consecuencia de la varicela en Urgencias Pediátricas desde el año 2008 (689 consultas, 0,8 % del total de consultas en Urgencias Pediátricas) hasta el año 2013 (446 consultas, 0,5 % del total de las consultas a Urgencias Pediátricas). Ambas cifras, tanto número absoluto como porcentaje, suben bruscamente en 2014, alcanzando las 746 consultas (0,9 % de las consultas en Urgencias Pediátricas). Eso convierte al año 2014 en el año, con más consultas en número absoluto en las Urgencias Pediátricas a consecuencia de la varicela dentro del periodo estudiado. También es el año con mayor porcentaje de consultas debidas a la varicela sobre el total de consultas del año, con prácticamente el doble de consultas que los 3 años anteriores comparados individualmente.

Dado que no se dispone de los datos respecto al número de casos atendidos exclusivamente en Atención Primaria y en Centros privados del área de referencia del Hospital Materno-Infantil de Málaga, no es posible calcular la incidencia de la enfermedad en dicha área.

Las causas potenciales que podrían justificar este brusco aumento en el año 2014 se discuten a continuación:

#### *a) Aumento de la población en edad pediátrica en Málaga*

En primer lugar, el aumento neto de pacientes con varicela que consultan en Urgencias de Pediatría podría deberse a un aumento de la población en edad pediátrica en Málaga. Sin embargo, los datos de población del Instituto Nacional de Estadística confirman que la población se ha mantenido



prácticamente constante durante todo el periodo estudiado, produciéndose incluso un pequeño descenso en la franja pediátrica tanto en el área metropolitana de Málaga (descenso de 996 niños de hasta 14 años de edad en 2014 respecto a 2013) como en toda la provincia de Málaga (descenso de 2166 niños de hasta 14 años de edad en 2014 respecto a 2013)<sup>91,93</sup>. El aumento de consultas en 2014 no puede haberse producido por tanto a expensas de un aumento de la población pediátrica.

Además, el aumento neto de población podría haber justificado en todo caso el aumento neto de consultas por varicela, pero no el aumento del porcentaje de consultas por varicela respecto al número de consultas totales en las Urgencias Pediátricas.

#### *b) Aumento general del número de visitas a Urgencias Pediátricas*

Un segundo factor que podría relacionarse con el aumento del número de consultas a Urgencias de Pediatría a consecuencia de la varicela podría ser el aumento general del número de consultas a Urgencias de Pediatría. Los datos revisados señalan sin embargo que el número de consultas a Urgencias ha ido disminuyendo progresivamente durante todo el periodo estudiado, siendo precisamente 2014 el año con menos visitas a Urgencias Pediátricas del Hospital Materno-Infantil. No se ha podido estimar la significación estadística de este descenso de volumen por cuestiones metodológicas, pero un descenso de afluencia global a Urgencias Pediátricas no justifica en ninguna medida un aumento de consultas por varicela o ninguna otra patología concreta.

Además, ya que la mayoría de los casos de varicela son leves y no precisan atención hospitalaria, el descenso de la afluencia general a Urgencias

Pediátricas tendría como efecto esperable el descenso del número de consultas por varicela en la misma proporción, por lo que el porcentaje final de consultas por varicela respecto al total de consultas no tendría por qué haber variado.

Como se ha comentado en el apartado 5.1.1, las razones de este descenso de volumen en Urgencias Pediátricas pueden ser a su vez diversas, aunque el auge del sector privado de la Medicina en Málaga en los últimos años podría ser uno de los factores más influyentes.

*c) Brotes epidémicos de varicela*

En tercer lugar, es conocido que la varicela presenta brotes epidémicos cada 2 – 5 años<sup>14</sup>. Sin embargo, los datos epidemiológicos publicados en España muestran que la incidencia de la varicela, el herpes zóster y las hospitalizaciones por varicela se han mantenido prácticamente constantes o en ligero descenso desde el año 1998, con una incidencia media de 394,16 casos por 100 000 habitantes. Únicamente se describe un pequeño pico de incidencia de escasa magnitud en el año 2004, donde se alcanzó una incidencia de 548,8 casos declarados por 100 000 habitantes<sup>42</sup>.

Por otro lado, ninguno de los países del entorno de España ha publicado datos que sugieran una elevación en la incidencia de la varicela durante el año 2014<sup>14</sup>, aunque la influencia de la vacunación frente a varicela ha podido modificar esta tendencia.

Por tanto, parece poco probable que, tras tantos años de relativa estabilidad de esta enfermedad en España, se haya producido precisamente ahora y únicamente en España un pico de incidencia suficiente para justificar que el

número y porcentaje de consultas a Urgencias a consecuencia de la varicela prácticamente se doble respecto a los casos atendidos en los 3 años anteriores.

*d) Bloqueo de la vacuna frente a la varicela en las farmacias comunitarias.*

Por último, otro de los factores a tener en cuenta es el bloqueo administrativo de la vacuna frente a la varicela de las farmacias comunitarias durante el año 2014<sup>89</sup>, como ya se ha comentado en el apartado 1.7.9.3. Los efectos beneficiosos en términos de morbilidad y, por tanto, solicitud de asistencia derivadas de la varicela que presenta la vacunación están ampliamente refrendados en la literatura. En EE. UU., donde la vacunación universal se recomienda desde el año 1995 y mantienen unas coberturas de en torno al 90 %, se ha comunicado una efectividad vacunal de entre el 80 y el 90 % con una dosis de vacuna y de hasta el 98 % con la pauta de dos dosis<sup>94,95</sup>. Estos elevados porcentajes de efectividad han sido también confirmados por estudios europeos, como los publicados por Bechini *et al.* en Italia en 2015<sup>96</sup> y los trabajos de García-Cenoz *et al.* en Navarra, donde la vacunación sistemática frente a varicela se introdujo en 2007. En uno de los trabajos de este grupo, publicado en 2013, describe una efectividad vacunal en la reducción de casos de varicela confirmados por PCR del 87 % tras la administración de una dosis, que sube al 97 % con la administración de la segunda dosis<sup>97</sup>. Este descenso se confirma en su trabajo publicado en la revista *Eurosurveillance* también en 2013, en el que además se constata el efecto beneficioso en población no vacunada como consecuencia de la

inmunidad de rebaño obtenida en un contexto de altas coberturas vacunales en la primera infancia<sup>98</sup>.

El descenso de la asistencia a Urgencias a causa de la varicela tras la implantación de la vacuna también ha sido demostrado en múltiples trabajos<sup>99,100</sup>.

A este respecto, también cabría destacar que el bloqueo de la vacuna y su repercusión mediática podría haber ejercido alguna influencia indirecta sobre el número de pacientes con varicela atendidos en los hospitales al aumentar la ansiedad y la percepción negativa de esta enfermedad por parte de la población general. Este factor, no controlable ni analizable por la metodología empleada, podría haber llevado a un aumento de demanda de asistencia y podría justificar parcialmente el aumento de las consultas en Urgencias Pediátricas, pero en ningún caso tendría influencia alguna sobre el número de ingresos a consecuencia complicaciones graves de la varicela.

En el año 2014, un año tras la retirada de la vacuna frente a varicela de las farmacia comunitarias, el volumen de población susceptible a la varicela ha aumentado de forma estadísticamente significativa, como puede apreciarse en el apartado 4.1.3 del presente trabajo, no solo respecto al año 2013, sino respecto a todos los años comprendidos en el periodo estudiado (2008 - 2014). Además, se ha determinado mediante regresión lineal simple la relación estadísticamente significativa entre este ascenso en el volumen de población susceptible de padecer varicela, a consecuencia de la no vacunación frente a la misma, y el ascenso de consultas en Urgencias Pediátricas debidas a la varicela.

Por todo lo analizado, cabe afirmar que la retirada de la vacuna de las farmacias comunitarias y, consecuentemente, el descenso del número de niños vacunados, ha jugado un papel determinante sobre el aumento de casos de varicela objetivado en la asistencia a Urgencias del Hospital Materno-Infantil de Málaga, algo no plasmado aún en la literatura médica consultada. Así, a fecha de la presentación de esta tesis, este trabajo de investigación constituye la primer estudio conocido realizado en España que demuestra el impacto negativo de la retirada de la vacuna frente a varicela de las farmacias comunitarias sobre la necesidad de asistencia sanitaria en Urgencias Pediátricas hospitalarias derivada de la enfermedad.

#### **5.1.4. Distribución mensual de las consultas**

Tal y como se describe en la literatura médica, la mayoría de las consultas durante el periodo estudiado se han producido durante la primavera y el verano, produciéndose picos estacionales durante cada año estudiado y siendo junio el mes con más consultas. Por tanto, no se han observado diferencias en este sentido respecto a lo esperable a priori<sup>15,101</sup>.

#### **5.1.5. Edad**

De la población analizada, el 63,9 % ha sido menor de 5 años, el 30,60 % ha tenido entre 5 y 9 años y sólo el 5,50 % ha pertenecido a la franja de edad de 10 años o más. Estos datos son superponibles a los publicados en la literatura<sup>102-105</sup> y, en particular, a los ofrecidos por el último Informe sobre la situación de la varicela y el herpes zóster en España publicado en 2014 por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>42</sup>.

No existen grandes diferencias en lo que a la distribución por edad de las consultas se refiere entre los distintos años estudiados salvo en el año 2014, en el que la edad media de los casos de varicela atendidos en Urgencias fue significativamente mayor, con un aumento del porcentaje de consultas de niños mayores de 10 años respecto a los años anteriores. Aunque no disponemos de datos de incidencia real y, en todo momento, se exponen exclusivamente las visitas a Urgencias, este dato estaría, de entrada, en contra de lo que cabría esperar teniendo en cuenta que la no vacunación fundamentalmente de la cohorte de 12 a 24 meses de edad debería tener como resultado el aumento de la incidencia de la varicela a expensas fundamentalmente de dicha cohorte y no en la de niños mayores de 10 años.

Este fenómeno de desplazamiento de casos de varicela hacia edades más tardías (mayores de 10 años) a consecuencia de la vacunación durante la primera infancia es un fenómeno ampliamente descrito en modelos teóricos y refrendado por algunos trabajos epidemiológicos en EE. UU.<sup>99,106</sup>. Sin embargo, la mayoría de los trabajos realizados al efecto en el resto de América y Europa no parecen apoyar estos resultados, no habiéndose descrito cambios en la edad a la que se producen los picos de incidencia tras la incorporación de la vacuna<sup>15,61,99</sup>.

En teoría, ya que el impacto de la vacunación en la primera infancia es mayor en los menores de 5 años que a edades posteriores, podría ser esperable un aumento de la población susceptible una vez superada esa edad. Esta circunstancia es poco relevante clínicamente ya que, en regiones con vacunación sistemática y altas coberturas, la incidencia de la enfermedad descende en todas las franjas de edad como resultado de la disminución de la

circulación viral entre la población pediátrica, por lo que la mayor incidencia en mayores de 10 años responde más a un aumento porcentual que a un aumento neto de casos.

Sin embargo, en países como España, donde la vacunación no es sistemática y las coberturas alcanzadas no llegan al 50 %, el aumento de la circulación viral entre la población menor de 5 años sí podría tener un impacto relevante sobre la bolsa de población susceptible de más edad, lo que podría explicar, al menos parcialmente, el aumento de consultas en el grupo de más de 10 años observado en este trabajo tras la retirada de la vacuna.

No obstante, este fenómeno debería llevar asociado el aumento de consultas en pacientes menores de 5 años, algo que no ha sido observado en el presente estudio. Además, este desplazamiento en la edad de los pacientes que consultan en Urgencias Pediátrica no ha tenido su reflejo en la edad de los pacientes que precisan ingreso hospitalario, donde no se han encontrado diferencias significativas entre el periodo en el que se disponía de la vacuna en las farmacias comunitarias y el año 2014 en el que se bloqueó su acceso. Por tanto, el aumento de la edad de los pacientes que consultan por varicela en Urgencias Pediátricas podría deberse al mayor grado de alerta y concienciación de la población tras el bloqueo de la vacuna que ya se ha discutido anteriormente y no tanto a un desplazamiento real en la edad de los pacientes afectados por la varicela.

## **5.2. PACIENTES HOSPITALIZADOS CON VARICELA**

### **5.2.1. Procedencia de los datos**

De las 84 historias revisadas, solo 36 (42,86 %) se han podido localizar a través de la búsqueda de la información codificada en el CMDDB, mientras que el resto se han tenido que localizar mediante revisión manual de los informes de alta en la planta de hospitalización. Como se expone en el apartado 4.2.1, no hay grandes diferencias en los porcentajes de historias obtenidos de cada fuente por año, de tal forma que el número de historias que han tenido que ser localizadas mediante búsqueda manual no ha disminuido en los últimos años estudiados.

Pese a la implantación progresiva de los sistemas informáticos y la labor del Servicio de Documentación Clínica, se constata todavía una codificación evidentemente deficiente y una mala optimización del acceso a la información y gestión de los recursos informáticos disponibles en los últimos años.

Una de las principales ventajas de la informatización de los sistemas sanitarios es la enorme capacidad que brindan a la hora de explotar la información contenida en ellos. Esta facilidad a la hora de extraer datos se emplea principalmente en tareas de gestión y optimización de recursos, pero también simplifica enormemente la labor investigadora, cambiando el paradigma de revisión de historias clínicas tal y como lo hemos conocido hasta hace pocos años.

Sin embargo, estas ventajas desaparecen cuando se lleva a cabo una utilización subóptima de los recursos disponibles. En concreto, la codificación según CIE-9 ha sido muy poco utilizada entre los profesionales sanitarios a la hora de elaborar los informes de alta de los pacientes ingresados a juzgar por



los resultados del presente estudio y no ha mejorado con el paso de los años. Esto hace que la búsqueda de información basada únicamente en lo almacenado en la historia clínica informática sea poco o nada fiable. No se elimina por tanto la necesidad de la revisión manual, haciendo que la teórica ventaja actual gracias a estos sistemas informáticas se desvanezca en cuanto a lo que a búsqueda de historias se refiere.

### **5.2.2. Pacientes ingresados a consecuencia de complicaciones de la varicela o circunstancias relacionadas**

#### **5.2.2.1. Número de hospitalizaciones y porcentaje de ingresos**

Además de los casos intercurrentes y nosocomiales, se han registrado 71 ingresos por varicela y circunstancias relacionadas durante los 7 años comprendidos en el periodo de estudio, lo que supone una media de 10,14 ingresos por año. Esta cifra implica un porcentaje global de hospitalización del 1,80 % respecto a todas las varicelas atendidas en Urgencias Pediátricas durante ese periodo.

Este porcentaje es menor que el descrito en otros trabajos recientes realizados en otros hospitales españoles de tercer nivel, tal y como se expone a continuación.

En el último trabajo publicado al respecto, Guzmán Laura *et al.* analizan las hospitalizaciones por varicela en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla durante el periodo 2005 – 2011. En este artículo, se comunica una media de 14,14 ingresos por año, lo que supone un 8,50 % de las urgencias atendidas<sup>105</sup>. Estas cifras son similares a las publicadas por otros trabajos

recientes, como el publicado por Piquera Arenas *et al.*, del Hospital Universitario La Fe de Valencia, a partir de un análisis del periodo 2001 – 2004<sup>103</sup>.

En trabajos anteriores realizados en España, sin embargo, el porcentaje de ingresos es menor que el descrito en estos artículos recientes. Riaza-Gómez *et al.* publican un porcentaje de ingresos del 2,70 % durante el periodo 1993 – 1997<sup>107</sup> en el Hospital Niño Jesús de Madrid, mientras que Pérez Solís *et al.* comunican un porcentaje del 3,90 % durante el periodo 1990 – 2000<sup>102</sup> en el Hospital Central de Asturias.

En cualquier caso, el porcentaje de ingresos calculado en el presente trabajo durante el periodo 2008 – 2014 es llamativamente bajo en comparación con la literatura disponible en España. Las razones de estas diferencias podrían encontrarse en una posible sobreutilización de las Urgencias Pediátricas del Hospital Materno-Infantil de Málaga respecto al resto de centros en los que se han realizado estudios similares, lo que podría llevar a un aumento de casos leves atendidos en nuestras Urgencias que deberían haber acudido únicamente a Atención Primaria.

Sin embargo, los datos de que se disponen no permiten extraer ninguna conclusión que pueda explicar el menor porcentaje de ingresos descrito en este estudio respecto al publicado en otros centros nacionales.

#### 5.2.2.2. Sexo

El 60,60 % pacientes fueron varones, con una relación varón/mujer 1,5/1. Este ligero predominio masculino es similar al encontrado en el resto de las principales publicaciones españolas al respecto<sup>102-105,108</sup>.

#### 5.2.2.3. *Edad*

La media de edad de pacientes ingresados por varicela o sus complicaciones fue de 36,94 meses (3,08 años), similar a lo referido en otros trabajos anteriores<sup>102-105,108</sup>.

De los 71 pacientes ingresados por complicaciones secundarias a la varicela o circunstancias relacionadas, 55 (77,46 %) fueron menores de 5 años y 16 (22,53 %), menores de 1 año. Estas cifras son similares a las referidas por otros estudios españoles<sup>102-105,108</sup> y europeos<sup>15</sup> y constatan que la gran mayoría de casos de varicela suceden durante la primera infancia.

Sólo se ha producido un ingreso en todo el periodo estudiado de un niño mayor de 12 años a causa de complicaciones de la varicela.

Estos datos apoyan la necesidad de adelantar la vacunación frente a la varicela al segundo año de vida, como defiende el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría desde 2001 – 2002<sup>109</sup>.

Finalmente, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, durante la reunión del día 30 de julio de 2015, ha acordado incorporar la vacunación frente a varicela en el calendario vacunal infantil a partir de 2016 con una pauta de 2 dosis, la primera administrada a los 12 – 15 meses de edad y la segunda, a los 3 – 4 años de edad<sup>90</sup>.

#### 5.2.2.4. *Distribución anual de los ingresos*

El año en el que más ingresos se han producido a consecuencia de la varicela fue 2009, con 19 ingresos, seguido de 2008 con 17 y 2014 con 16. Si nos centramos en el porcentaje de ingresos debidos a varicela sobre el total de

ingresos de cada año, el año con mayor porcentaje de ingresos a causa de la varicela fue también 2009, con el 0,95 %, seguido de 2014, con el 0,83 %.

Estas cifras guardan relación con los años en los que se produjeron más consultas por varicela en Urgencias Pediátricas, que fueron 2008, 2009 y 2014.

Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de ingresos por varicela en 2014 respecto a 2012 y 2013, pero no respecto a 2008, 2009, 2010 ni 2011.

Siguiendo el razonamiento expuesto en el apartado 5.1.3 en referencia a la asistencia a Urgencias Pediátricas a consecuencia de la varicela, este hecho parece relacionarse de nuevo con el volumen de población susceptible estimado en cada año. Si tenemos en cuenta el número neto estimado de población susceptible a varicela, podemos observar como en 2014 esta cifra alcanza los 44 663 niños menores de 12 años, cifra superponible a los 44 090 niños menores de 12 años estimados para el año 2008 o los 43 427 estimados para 2009. En 2010 y 2011, esta cifra va descendiendo progresivamente, aunque no se alcanza la significación estadística hasta 2012.

A este respecto, también se ha demostrado una relación lineal estadísticamente significativa mediante regresión simple entre el número estimado de personas menores de 12 años susceptibles a la varicela y el porcentaje de ingresos debidos a varicela.

Numerosos trabajos nacionales e internacionales disponibles en la literatura apoyan esta conclusión. A modo de ejemplo, Gil-Prieto *et al.* describen, en un trabajo publicado en 2014, cómo las coberturas vacunales estimadas frente a varicela en las distintas comunidades autónomas españolas se relacionan con la tasa de hospitalizaciones por varicela en dichas regiones.

Esta tasa de hospitalizaciones a consecuencia de la varicela fue significativamente mayor en aquellas comunidades autónomas con coberturas más bajas<sup>110</sup>. Así mismo, *García-Cenoz et al.* constatan una reducción del 95 % en los ingresos pediátricos a consecuencia de la varicela cuando se comparan los años 2006 y 2007, año en que se introdujo la vacunación frente a la varicela en el calendario sistemático de Navarra, con los años 2008 – 2012<sup>99</sup>.

El descenso de ingresos hospitalarios por varicela es la consecuencia directa del descenso de morbilidad asociado a la vacunación. En EE. UU., la inclusión de una única dosis de vacuna en el calendario sistemático se acompañó de la práctica desaparición de la mortalidad asociada a la varicela en un 97 % en la población de menos de 20 años, impacto que ha sido todavía mayor tras la incorporación de la segunda dosis<sup>111</sup>.

Por tanto, y a tenor de los resultados del presente trabajo y de la información disponible en la literatura, la retirada de la vacuna de las farmacia comunitarias y el consecuente aumento de población susceptible parece suponer un factor determinante a la hora de justificar el aumento de pacientes ingresados por varicela durante el año 2014.

Al igual que lo comentado en el apartado de consultas en Urgencias Pediátricas, el presente trabajo constituye el primer estudio conocido que analiza las consecuencias negativas que ha supuesto el desabastecimiento de la vacuna en las farmacias comunitarias sobre los ingresos hospitalarios a consecuencia de la varicela.

#### 5.2.2.5. *Distribución mensual de los ingresos*

Paralelamente a lo que sucede con las consultas a Urgencias Pediátricas y a lo referido en la literatura<sup>15,42,104,110,112</sup>, la mayoría de los ingresos se produjeron durante la primavera y el verano, siendo también junio el mes con más ingresos registrados.

#### 5.2.2.6. *Raza*

El 83,10 % de los pacientes ingresados a consecuencia de la varicela, complicaciones secundarias y circunstancias relacionadas era de raza caucásica en el presente estudio. De ellos, prácticamente todos eran de origen español, habiéndose registrado solo 3 pacientes procedentes de África Subsahariana.

Ninguno de los trabajos publicados hasta la fecha en España hace referencia a la raza de los niños hospitalizados, por lo que no es posible comparar estas cifras con otros datos nacionales.

En algún trabajo realizado en EE. UU. sí se describe de forma específica la mayor hospitalización y frecuentación de los servicios sanitarios a consecuencia de la varicela en población de raza negra respecto a la población blanca en el periodo prevacunal<sup>99</sup>. Sin embargo, en ese mismo trabajo se describe cómo las diferencias en la tasa de hospitalización entre ambas razas desaparecen tras la inclusión de la vacuna frente a varicela en el calendario sistemático estadounidense en 1995, por lo que dichas diferencias podrían corresponder más a cuestiones sociales y de accesibilidad a la vacunación privada más que a factores de riesgo propios de la raza.

#### 5.2.2.7. *Estancia hospitalaria*

La media de estancia hospitalaria en este trabajo ha sido de 7,23 días, con una mediana de 4 días, similar a la esperable en estudios anteriores<sup>102-105</sup>.

Teniendo en cuenta exclusivamente a los pacientes englobados en el grupo de sobreinfección bacteriana, la mediana de estancia asciende a 7 días a consecuencia de la necesidad habitual de tratamiento antibiótico intravenoso.

Cabe destacar el caso del paciente afecto de síndrome de varicela congénita, que precisó ingreso en UCIP en el periodo de estudio durante 50 días y en planta de hospitalización durante 78 días más. Los datos de estancia de este caso están además infraestimados, ya que el paciente seguía ingresado tras la finalización del periodo de estudio.

Durante el periodo estudiado se han producido otros dos ingresos en UCIP correspondientes a un paciente afecto de encefalitis y a un paciente con neumonía, shock séptico, encefalitis e hipertensión de difícil control. Junto al caso de varicela congénita, suponen un porcentaje de ingresos en UCIP del 4,23 %, similar a lo referido por otros trabajos<sup>103-105,109</sup>.

#### 5.2.2.8. *Antecedentes de vacunación*

Solo dos pacientes ingresados por complicaciones de la varicela habían recibido una dosis de vacuna, ambos con complicaciones graves (bacteriemia y artritis séptica de cadera con osteomielitis coxofemoral), por lo que se pueden considerar como casos de fallos vacunales.

Ninguno de los demás pacientes ingresados con antecedentes de vacunación conocidos había recibido ninguna dosis de vacuna y no se han registrado ingresos en pacientes vacunados con 2 dosis.

El antecedente de vacunación de los pacientes ingresados por complicaciones de la varicela no se recoge en los trabajos publicados en España al respecto durante los últimos 15 años<sup>103-105,108</sup>. García-Cenoz *et al.* publican en 2014 un estudio de casos y controles en el que se identifican 6 casos de fallo vacunal sobre una muestra de 181 niños vacunados (3,3 %), 5 de ellos con una única dosis y uno de ellos, con dos dosis de vacuna. Sin embargo, todos los casos aquí descritos fueron leves y no precisaron ingreso hospitalario<sup>97</sup>. El fallo vacunal se relaciona además en este mismo trabajo con el tiempo de administración de la vacuna, siendo más frecuente en pacientes vacunados hace más de 3 años.

Sin embargo, ninguno de los dos pacientes recogidos en el presente trabajo había sido vacunado hacía más de 36 meses dada la edad de los mismos (17 y 39 meses), lo cual constituye una situación verdaderamente infrecuente, ya que, como ya se ha comentado, la efectividad de la vacuna frente a casos de varicela grave es extraordinariamente elevada<sup>95-99,111</sup>.

De hecho, ya se ha comentado anteriormente la relación directa entre la cobertura vacunal frente a varicela y tasa de hospitalizaciones por varicela entre las distintas comunidades autónomas en España<sup>110,112</sup>, lo que muestra nuevamente la efectividad de la vacuna, sobre todo con 2 dosis, y concuerda con el hecho de que la inmensa mayoría de los pacientes ingresados por complicaciones de la varicela durante el periodo de estudio no hayan sido vacunados.



#### 5.2.2.9. Factores de riesgo

Se ha registrado algún factor de riesgo de varicela grave en 20 de los 71 pacientes ingresados por complicaciones secundarias a la varicela o circunstancias relacionadas con ésta (28,17 %), lo que supone que la mayoría de los pacientes ingresados (51 casos, 71,83 %) eran pacientes sanos sin ningún factor de riesgo.

Aunque, porcentualmente, hay más casos de varicela complicada en pacientes con factores de riesgo que en población sana, en números absolutos son más frecuentes los casos en niños sin factores de riesgo.

Estos datos, equiparables a lo hallado en la literatura<sup>15,102-105</sup>, suponen una razón de peso para defender la vacunación universal frente a la varicela, ya que los más afectados por la infección son, en números absolutos, pacientes previamente sanos.

#### 5.2.2.10. Diagnóstico al ingreso

El principal diagnóstico al ingreso fueron las sobreinfecciones bacterianas, siendo la más frecuentes dentro de este grupo la sobreinfección cutánea. El porcentaje de complicaciones descrito en el presente estudio es comparable a lo descrito en la literatura española (tabla 51) e internacional<sup>14</sup>.

Tabla 51. Porcentaje de complicaciones secundarias a varicela en pacientes hospitalizados en España.

Autor	Años	N	Piel	Neurológicas	Neumonía	Sepsis
Hospital Materno Infantil de Málaga	2008 - 2013	71	41,4	14,1	12,7	-
Ríaza Gómez <i>et al.</i> <sup>107</sup>	1993 - 1997	84	34,9	19,3	14,4	-
Pérez Solís <i>et al.</i> <sup>102</sup>	1990 - 2000	65	24,6	30,8	9,2	-
Moraga <i>et al.</i> <sup>108</sup>	1999	83	37,0	19,0	18,0	1
Balboa Vega <i>et al.</i> <sup>*</sup>	1990 - 2003	153	16,8	16,0	9,6	-
Pérez Yarza <i>et al.</i> <sup>104</sup>	1993 - 2002	71	23,0	12,0	18,0	1,5
Piqueras Arenas <i>et al.</i> <sup>103</sup>	2001 - 2004	101	50,0	19,7	19,7	1
Guzmán Laura <i>et al.</i> <sup>105</sup>	2005 - 2011	99	62,0	9,0	3,0	3

<sup>\*</sup>Tomado de 105

#### 5.2.2.10.1. Sobreinfección bacteriana

La localización de las sobreinfecciones cutáneas ha sido similar a la descrita por otros trabajos anteriores<sup>102-105,107,108</sup>.

El rendimiento general de las pruebas utilizadas para el diagnóstico etiológico de las sobreinfecciones bacterianas ha sido escaso. Se ha aislado el germen causante tan solo en 6 de los 36 pacientes diagnosticados de sobreinfección bacteriana, todos ellos en exudados cutáneos. Cabe destacar, por tanto, que el resultado ha sido negativo en los 21 hemocultivos y 4 artrocentesis realizadas, lo que implica un rendimiento menor al publicado por otros trabajos nacionales. Así, el porcentaje de hemocultivos positivos en pacientes ingresados a consecuencia de complicaciones de la varicela oscila entre el 4,82 y el 17,5 % en los trabajos nacionales que publican ese dato<sup>102-104,108</sup>. Este menor rendimiento del hemocultivo observado en el Hospital Materno-Infantil de Málaga probablemente tiene su origen en errores en la extracción y procesamiento de la muestra más que a diferencias epidemiológicas reales. Es de esperar que la próxima publicación de una guía de recomendaciones para la extracción y procesamiento del hemocultivo en Urgencias avalada por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica ayude a optimizar esta práctica de cara al futuro<sup>113</sup>.

En cuanto a los gérmenes aislados, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, no hay diferencias con lo publicado en otros trabajos<sup>102-105,108</sup>.

El tratamiento antibiótico empleado, mayoritariamente betalactámicos, ha seguido las recomendaciones generales para este tipo de complicaciones<sup>114</sup>, siguiendo una evolución favorable en la mayoría de los casos.

#### 5.2.2.10.2. Convulsiones

En el presente trabajo, el 9,86 % de los ingresos por complicaciones en el contexto de la varicela se han debido a convulsiones de distinta naturaleza, como se describe en el apartado 4.2.2.10.2. Si bien la cifra de complicaciones neurológicas en su conjunto descrita en este trabajo es similar a la publicada anteriormente en España (tabla 47), es destacable que, salvo un caso de encefalitis, todas las demás complicaciones neurológicas se hayan debido a convulsiones no asociadas a otras patologías (meningitis, etc.). Esto difiere del resto de publicaciones, en las que, pese a tener un número de pacientes similar, se describen otras complicaciones neurológicas tales como síndrome de Guillain-Barré<sup>107,115</sup>, meningitis linfocitaria<sup>107</sup>, meningitis bacteriana<sup>107</sup>, Encefalomielitis diseminada subaguda<sup>103</sup>, parálisis facial<sup>107,108,116</sup>, etc.

Ya se ha evidenciado en apartados anteriores la utilización subóptima de los sistemas de codificación diagnóstica. Es posible que la aparición en estos casos de estas complicaciones graves eclipse el diagnóstico de varicela, sobre todo si el seguimiento principal del paciente no se ha llevado a cabo por infectólogos. Esta circunstancia ha podido hacer que algunos de estos pacientes hayan quedado fuera del presente análisis.

#### 5.2.2.10.3. Neumonía de características virales

Dos de los casos registrados fueron diagnosticados de neumonía de características virales. Ambos casos se dieron en pacientes inmunocompetentes, por lo que la neumonitis varicelosa no fue contemplada, pese a lo que recibieron tratamiento con aciclovir. No recibieron tratamiento antibiótico, siendo en ambos casos la evolución favorable con manejo conservador.

El porcentaje de neumonías catalogadas como virales en otros trabajos no está bien concretado, ya que se engloban dentro del diagnóstico “neumonía” a ambos procesos. De las 8 neumonías descritas en el trabajo de Riaza Gómez *et al.* en el periodo 1993 – 1997 en el Hospital Niño Jesús de Madrid, solo 3 se acompañaron de leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda, pese a lo cual todas fueron tratadas con antibióticos<sup>107</sup>. La situación es similar a la descrita por Pérez Solís *et al.* en el Hospital Central de Asturias durante el periodo 1990 – 2000, en el que 2 de las 6 neumonías ingresadas en el contexto de la varicela presentaban infiltrados intersticiales en la radiografía, uno de ellos compatible con una neumonitis varicelosa en un niño afecto de una leucemia linfóide aguda, aunque todas recibieron también tratamiento antibiótico<sup>102</sup>.

Por tanto, aunque el número de pacientes es escaso, se podría concluir que el tratamiento de sostén y la actitud expectante en pacientes diagnosticados de neumonía de probable origen viral en el contexto de la varicela es segura y suficiente para asegurar la curación espontánea de la infección, al igual que lo que sucede fuera del ámbito de la varicela, y siempre que se descarte la neumonitis varicelosa.

#### 5.2.2.10.4. Varicela neonatal

Seis de los 71 ingresos registrados (8,45 %) han sido casos de varicela neonatal. Esta cifra es sensiblemente superior a la publicada por otros trabajos anteriores, donde se describen porcentajes de entre el 2,02 y el 2,97 %<sup>103,105,106</sup>.

Las diferencias epidemiológicas de la varicela en los países en vías de desarrollo, donde la edad de adquisición de la infección parece ser más tardía, como se comentó en la introducción, podría justificar esta diferencia respecto a la registrada en otras comunidades autónomas españolas, puesto que la mitad de los casos de varicela neonatal registrados en este estudio procedían de fuera de España (África subsahariana, norte de África y Europa de este).

#### 5.2.2.10.5. Shock tóxico

Dos de los pacientes ingresados (2,82 %) fueron diagnosticados de shock tóxico. Del resto de trabajos nacionales revisados, solo se describe otro caso en el Hospital Virgen de Rocío de Sevilla<sup>105</sup>.

La escasa incidencia de esta complicación puede hacer que se necesiten trabajos con mayor número de casos para que este tipo de complicaciones se hagan más evidentes.

#### 5.2.2.10.6. Púrpura trombopénica inmunomediada

Se han registrado dos pacientes con diagnóstico de PTI durante el periodo de estudio (2,82 %), cifra comparable al resto de la literatura, donde se describe un porcentaje de púrpuras inmunomediadas en el contexto de la varicela de entre el 0 y el 4,82 %<sup>102,105,107,108</sup>.

Se ha descrito que la trombocitopenia aparece en uno de cada 25.000 casos de varicela diagnosticados al año. El mecanismo productor parece ser un fenómeno autoinmune generado por el mimetismo molecular existente entre las plaquetas y el virus varicela zóster<sup>117</sup>. Este mecanismo inmune hace que también se hayan descrito unos pocos casos aislados de PTI tras la vacunación frente a varicela, aunque el riesgo es muchísimo menor que con la enfermedad natural y solo parece muy discretamente significativo en niños mayores de 4 años<sup>118,119</sup>.

#### 5.2.2.10.7. Encefalitis post-varicela

Se han registrado dos casos de encefalitis post-varicela (2,82 %) en un niño de 41 meses de edad, un porcentaje algo similar a lo descrito en otros trabajos, en donde oscila entre el 0 y el 13,09 %<sup>102-105,107,108</sup>.

La incidencia de encefalitis post-varicela se estima en 1-2 casos por cada 10 000 casos de varicela y su patogenia es poco clara, aunque, al igual que en el caso de la PTI, se describe un mecanismo inmune<sup>53</sup>. Esto hace posible la existencia de casos secundarios a la vacuna, aunque en la práctica clínica es absolutamente excepcional<sup>120</sup>.

Por otro lado, es destacable que la mayoría de las complicaciones neurológicas de la varicela se producen en niños mayores de 5 años y adultos, mientras que el caso más grave de los registrados en este trabajo corresponde con un niño por debajo de esa edad.

#### 5.2.2.10.8. Síndrome de varicela congénita

Se ha registrado un caso de síndrome de varicela congénita durante el periodo de estudio (1,41 %).

La madre de este paciente había sido diagnosticada clínica y serológicamente de varicela en el primer trimestre del embarazo, lo cual constituye una verdadera rareza si tenemos en cuenta que el porcentaje estimado de afectación fetal en casos de varicela por debajo de la semana 13 oscila entre el 0,40 y el 0,55 %<sup>77</sup>.

Dada su escasa frecuencia, se describen muy pocos casos en la literatura<sup>102-105,121</sup>, menos aún en ausencia de la clínica cutánea característica, como es el caso recogido en la presente serie, y a menudo con un desenlace fatal de forma precoz.

La prolongada estancia y complicaciones asociadas de este paciente (2 neumonías, necesidad de realización de gastrostomía y presencia de reflujo gastroesofágico que precisa corrección quirúrgica) suponen un ejemplo claro de la elevada morbilidad asociada al síndrome de varicela congénita, incluso en ausencia de las típicas alteraciones musculoesqueléticas y cutáneas.

#### 5.2.2.11. *Tratamiento recibido*

##### 5.2.2.11.1. Aciclovir

En total, sumando los pacientes tratados por vía intravenosa a los tratados por vía oral, 12 de los 26 pacientes que recibieron aciclovir (46,15 %) lo hicieron sin una indicación real de comenzar el tratamiento y en 4 de los casos (15,38 %) el tratamiento se había iniciado de forma extrahospitalaria.

Las indicaciones del tratamiento aciclovir en los casos de varicela está bien establecidas, no habiéndose demostrado su beneficio fuera de las mismas<sup>114</sup>. Sin embargo, los resultados del presente trabajo evidencian una sobreutilización no justificada de dicho fármaco producida tanto a nivel extrahospitalario como hospitalario, con las consecuencias que ello implica tanto a nivel económico como de potencial aparición de reacciones adversas<sup>122,123</sup>, y resistencias antivirales<sup>1</sup>.

#### 5.2.2.11.2. Antibioticoterapia

Se ha administrado antibiótico en 36 pacientes (42,86 % del total de los pacientes ingresados y 50,70 % de los pacientes ingresados por complicaciones), lo que ha supuesto un total de 207 días de tratamiento durante el periodo de estudio. La antibioticoterapia empírica utilizada se ha ajustado a las recomendaciones generales<sup>114</sup>, habiendo presentando, en general, buena evolución clínica en todos los casos.

Estas cifras ofrecen una idea de las consecuencias en términos de costes directos asociados a la enfermedad, además de la elevada exposición a antibióticos experimentada por los pacientes afectados de complicaciones infecciosas relacionadas con la varicela.

No se ha encontrado ningún trabajo que analice de forma específica este apartado, por lo que no es posible realizar ninguna comparación al respecto.



#### 5.2.2.12. *Fallecimientos*

Se produjo un fallecimiento durante el periodo de estudio, correspondiente a un paciente de 55 meses afecto de encefalopatía hipóxico-isquémica, no vacunado frente a varicela, ingresado por una neumonía bacteriana con insuficiencia respiratoria grave en contexto de una varicela. Esto implica una mortalidad del 1,41 % de los 71 casos de varicela ingresados por complicaciones o circunstancias relacionadas y del 1,19 % de los 84 casos ingresados con varicela durante el periodo de estudio.

La mortalidad global, incluyendo adultos y niños, secundaria a varicela en Europa oscila entre el 0,01 y el 5,4 % de los casos hospitalizados. Es mucho más frecuente en adultos, donde alcanza hasta 689 muertes por cada 100 000 casos en los pacientes mayores de 65 años, que en niños, donde casi es una rareza (menos de 1 fallecimiento por cada 100 000 casos)<sup>14,15</sup>.

En España, se comunica una mortalidad por varicela de 0,2 defunciones por 1 000 000 de habitantes entre los años 1999 y 2012, con una media anual de 8,6 fallecimientos al año, aunque solo el 14 % de estas muertes se produjeron en pacientes de menos de 14 años<sup>42</sup>.

La mayoría de los fallecimientos secundarios a varicela se producen en general en población sana<sup>14,15</sup>. Sin embargo, en los casos ocurridos en población pediátrica, sí se observa un alto porcentaje de pacientes con factores de riesgo, como cáncer o algún tipo de inmunosupresión<sup>111</sup>, tal y como presentaba el caso incluido en este trabajo.

La vacunación sistemática durante la primera infancia en EE. UU. ha supuesto una reducción del 99 % de la mortalidad en los pacientes de menos de 20 años comparada con la etapa prevacunal y del 70 % en la misma franja

de edad si se compara el periodo 2005 – 2007, donde se administraba una única dosis de vacuna, con el periodo 2008 – 2011, donde se añadió la segunda dosis al calendario vacunal<sup>113</sup>.

El bloqueo inexplicable que hemos experimentado en España durante el pasado año de una medida preventiva extraordinariamente eficaz, capaz de eliminar prácticamente la mortalidad secundaria a varicela, sobre todo a expensas de fallecimientos en pacientes en edad pediátrica, ha generado alguna situación inverosímil de gran calado en la opinión pública. El fallecimiento a consecuencia de complicaciones de la varicela de algunos pacientes pediátricos ha tenido una gran repercusión en los medios de comunicación y han puesto de relieve, entre otros factores que no se discutirán en este documento, las posibles complicaciones de una enfermedad considerada inocente por la mayoría de la población general y las posibles consecuencias de la negativa del Gobierno a comercializar la vacuna en las farmacias comunitarias de España<sup>125,126</sup>.

Por tanto, aunque un único fallecimiento durante todo el periodo estudiado representa una mortalidad relativamente baja, no se debe olvidar de que se trata de una enfermedad prevenible mediante vacunación, por lo que la incorporación de esta medida preventiva, capaz de evitar la práctica totalidad de los fallecimientos, sobre todo en edad pediátrica, debería ser ya una causa suficiente para su inclusión en el calendario sistemático de vacunación español.

#### 5.2.2.13. *Secuelas*

Dos de los pacientes ingresados durante el periodo de estudio, uno de los pacientes afectos de encefalitis y el niño diagnosticado de síndrome de varicela congénita, han quedado con secuelas secundarias a las complicaciones de la varicela en el momento de finalizar el presente trabajo. Esto supone un 2,38 % de todos los ingresos por varicela y un 2,82 % de los ingresos debidos a complicaciones de la varicela.

En Europa, se describen secuelas a largo plazo en el 0,4 – 3,1 % de los casos hospitalizados, aunque algunos trabajos suben este porcentaje hasta el 1,2 % de los hospitalizados<sup>14,15</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la secuelas más frecuentemente comunicadas son las derivadas de la afectación cutánea en forma de cicatrices<sup>14</sup>, las cuales no han sido registradas en el presente trabajo. Esto podría hacer que, si se incluyeran estas lesiones cutáneas permanentes, el porcentaje de secuelas ascendiera de forma considerable.

Nos encontramos, por tanto, ante otro dato más que evidencia la importancia de la morbilidad asociada a las complicaciones de una enfermedad que puede evitarse en gran medida a través de la vacunación.

### **5.2.3. Pacientes ingresados con varicela intercurrente**

Ninguno de los 11 pacientes englobados dentro del grupo de varicela intercurrente ha presentado complicaciones secundarias a la misma durante su estancia hospitalaria. El hecho de iniciar el exantema vesiculoso característico durante su ingreso por otro motivo tampoco ha generado una prolongación de la estancia hospitalaria ni otros cambios en el manejo de su patología de base más allá de la prescripción de aciclovir.

Se trata pues de pacientes sin factores de riesgo con varicela leve y en los que la enfermedad no ha ocasionado incidencias destacables.

No se han encontrado trabajos que analicen esta parámetro, por lo que es posible establecer una comparación al respecto.

### **5.2.4. Pacientes diagnosticados de varicela nosocomial**

Sólo ha habido 2 pacientes catalogados como casos de varicela nosocomial durante el periodo de estudio, ambos producidos en el año 2014.

Aunque no se ha estudiado específicamente la presencia de brotes de varicela en el hospital, éstos no han sido notificados por el Servicio de Medicina Preventiva y por tanto, es muy poco probable que se hayan producido. Tampoco se ha notificado casos de varicela entre los trabajadores del centro durante el periodo de estudio.

Dada la realización de serología frente al VVZ de forma rutinaria en los controles de salud realizados en el personal sanitario y la ausencia de casos reportados en los profesionales del centro, es poco probable que la transmisión se haya producido a través de dichos profesionales.

De nuevo, no se ha encontrado bibliografía con la que comparar estos resultados.



### **5.3. COBERTURA VACUNAL FRENTE A LA VARICELA Y POBLACIÓN SUSCEPTIBLE A LA VARICELA EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA**

Se ha realizado una estimación de la cobertura vacunal frente a la varicela en niños menores de 12 años y de la población de esa franja de edad susceptible de padecer la varicela en la provincia de Málaga durante el periodo 2008 – 2014, demostrándose un aumento estadísticamente significativo de dicha población en 2014 con respecto al resto de años analizados.

Además, se ha demostrado una relación lineal estadísticamente significativa entre la población susceptible a la varicela y el número de consultas en Urgencias Pediátricas e ingresos hospitalarios a consecuencia de la varicela.

Como ya se ha discutido en los apartados 5.1.3 y 5.2.2.4, el bloqueo de la distribución de la vacuna frente a la varicela en las farmacias comunitarias y el consecuente aumento de la bolsa de población susceptible a la misma han sido unos factores determinantes en el aumento de demanda asistencial secundario a la varicela observado durante el año 2014.

Será interesante monitorizar esta tendencia una vez que se implante la vacunación sistemática a nivel nacional y corroborar así la eficacia de la vacuna, como ya han demostrado en otros países y comunidades autónomas en los que se lleva utilizando durante años<sup>95-99</sup>.



#### **5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las principales limitaciones del presente trabajo son las derivadas de su circunscripción a un único centro hospitalario y de su diseño retrospectivo. A continuación se enumeran las posibles repercusiones sobre los distintos tipos de sesgos.

##### **5.4.1. Sesgo de selección**

La naturaleza retrospectiva del estudio y el uso deficiente de la codificación diagnóstica tanto en Urgencias Pediátricas como en los pacientes ingresados en planta de hospitalización hacen probable el hecho de que se hayan producido casos de varicela durante el periodo de estudio que no hayan sido detectados e incluidos.

En los casos recogidos en Urgencias Pediátricas se ha realizado la búsqueda mediante la utilización de un descriptor de texto libre por las razones detalladas en el apartado de Material y Métodos. Por tanto, es posible que se hayan quedado fuera del análisis pacientes en los que el diagnóstico definitivo no incluyera de forma exacta el descriptor utilizado (“varicela”), bien sea por haberse utilizado alguna variante (“varicelosa”, etc.) o bien por errores en la transcripción por parte del facultativo. La situación inversa, es decir, el haber incluido la palabra “varicela” en el diagnóstico de un paciente no afecto realmente, se ha solventado filtrando de manera manual los casos seleccionados y eliminando aquéllos que no correspondían a verdaderos casos de varicela, tal y como se describe en el apartado 4.1.2 de los resultados. En cualquier caso, se trata de un error constante y mantenido durante todo el



periodo incluido en el estudio, lo que mitiga parcialmente su potencial impacto sobre los resultados.

En el caso de los pacientes ingresados, los datos objetivados en el presente trabajo en cuanto a la mala gestión de la codificación de los diagnósticos en el CMDDB también hacen probable la existencia de pacientes que, habiendo ingresado a causa de varicela, habiéndola padecido durante su estancia hospitalaria o habiendo presentado una complicación secundaria a la misma, no hayan quedado registrados como tales. Este sesgo es sobre todo esperable en los pacientes con complicaciones más graves (sepsis, shock, etc.), donde se tiende a centrar las medidas diagnóstico – terapéuticas en resolver la complicación, no considerándose en ocasiones la patología original.

De nuevo se trataría de un error que, si bien es esperable que mejore con la mayor y mejor implementación de los sistemas informáticos con el paso de los años, parece ser constante y estar presente de forma similar en todo el periodo estudiado a juzgar por los resultados ya comentados anteriormente a este respecto.

#### **5.4.2. Sesgo de clasificación**

La principal limitación potencial en este sentido se ha observado con relación a la presencia de factores de riesgo entre los pacientes ingresados, sobre todo en cuanto a la dermatitis atópica, de la que solo se han registrado un caso entre los pacientes ingresados en todo el periodo de estudio pese a su elevada prevalencia en edad pediátrica, de entre el 5 y el 10 % de la población infantil<sup>127</sup>. Eso hace suponer la existencia de, o bien un sesgo de memoria por parte de los padres, que tienen a olvidar o no tener conciencia de la

enfermedad en los casos de dermatitis atópica leve, o bien un sesgo de clasificación por parte de los facultativos, aunque probablemente se trate de la suma de ambos factores.

La misma circunstancia puede darse en el caso del antecedente de vacunación frente a varicela, que en ocasiones no es recordado por los padres de forma específica. Es posible a este respecto que la anamnesis por parte del facultativo haya sido más exhaustiva en este aspecto concreto en los casos más graves. Esto puede llevar a la infraestimación del porcentaje de pacientes vacunados.

#### **5.4.3. Otras limitaciones**

Al tratarse de un estudio limitado a un único centro, no ha sido posible estimar el impacto real de la retirada de la vacuna sobre la incidencia de la varicela, ya que no se disponen de los datos de los centros de Atención Primaria ni otros centros hospitalarios públicos o privados de la región. Los resultados obtenidos, por tanto, pueden tener un problema de validez externa y pueden no reflejar la situación real de la enfermedad en términos globales.

La otra fuente principal de limitaciones del presente trabajo es la estimación de la cobertura vacunal frente a varicela en la provincia de Málaga y la estimación de la población susceptible a varicela.

A este respecto, cabe destacar que los cálculos se han realizado en base a estimaciones realizadas por parte de Sanofi-Pasteur-MSD, una de las empresas comercializadoras de la vacuna, acerca del porcentaje de dosis vendidas que fueron dirigidas a pacientes de 1 ó 2 años, por lo que la validez interna de los resultados puede verse comprometida.

Además, los datos de venta utilizados son los de la provincia de Málaga. Esto hace que se hayan podido tener en cuenta las dosis compradas que no se hayan llegado a poner por errores en la administración o conservación del producto. Por otro lado, se estarían dejando de contar las dosis compradas en otras comunidades autónomas, o, tras el bloqueo de la venta de vacuna en las farmacias comunitarias españolas, las dosis compradas en otros países por recomendación de los facultativos. Esto puede hacer que se sobreestime el volumen de población susceptible al infraestimar el número de niños vacunados.

Aunque es imposible conocer el número de dosis de vacuna procedente de otros países que ha podido ser administrada en Málaga, lo observado en la práctica hace suponer, no obstante, que el impacto sobre el total de la población susceptible no ha resultado ser demasiado significativo.

## 6. Conclusiones



## 6. CONCLUSIONES

1. El número de consultas en Urgencias Pediátricas debidas a la varicela y el porcentaje de consultas en Urgencias Pediátricas debidas a la varicela han disminuido de forma prácticamente constante durante el periodo 2008 – 2013, subiendo ambas cifras de forma significativa en el año 2014.
2. El número de ingresos a consecuencia de complicaciones de la varicela y el porcentaje de ingresos debidos a complicaciones de la varicela respecto a los ingresos hospitalarios totales han disminuido de forma casi constante durante el periodo 2008 – 2013, subiendo de forma significativa en 2014.
3. El desabastecimiento de la vacuna frente a varicela en las farmacias comunitarias desde julio de 2013 hasta el final del periodo de estudio, en diciembre de 2014, ha generado un aumento de la población susceptible a varicela en la provincia de Málaga que se ha relacionado de forma directa y significativa con el aumento de consultas en Urgencias Pediátricas y de hospitalizaciones a consecuencia de la varicela y sus complicaciones en 2014 con respecto al periodo 2008 – 2013.
4. Aunque la mayoría de los casos de varicela son leves, con un porcentaje de ingresos en la muestra analizada de tan solo el 1,8 %, en ocasiones genera complicaciones graves con posibilidad de producir secuelas e incluso la muerte.

5. La mayoría de los pacientes ingresados a consecuencia de complicaciones de la varicela en la muestra son menores de 5 años, varones, de raza blanca y sin factores de riesgo. La complicación de la varicela que ha necesitado ingreso hospitalario con más frecuencia durante el periodo de estudio ha sido la sobreinfección bacteriana y, dentro de ésta, la sobreinfección cutánea.
6. Las indicaciones de tratamiento con aciclovir no son seguidas de forma estricta por los facultativos que atienden a los pacientes afectados de varicela.
7. A pesar de que la varicela que precisa ingreso hospitalario es una enfermedad de declaración obligatoria en España, y pese al elevado grado de implementación de la historia clínica electrónica y los sistemas de codificación diagnóstica en el Sistema de Salud, tanto la codificación de esta patología por parte de los profesionales implicados como la utilización de los sistemas de historia de salud electrónica es deficiente en nuestro medio.

## 7. Bibliografía





## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus. En Long SS, Pickering LK, Prober CG, editores. Principles and practice of Pediatric Infectious diseases (Revised Reprint). 3ª edición. Philadelphia: Churchill-Livingston Elsevier; 2008. P 1022-29.
2. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam, Nagel NA. Varicella-zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008;26(3):675-96.
3. Tuells J. Orígenes de los virus varicela-zóster y sus vacunas. *Vacunas.* 2011;12(2):76-81.
4. Laval E. Sobre “viruelas locas o del viento”: la llamada varicela. *Rev Chil Infect.* 2004;21(4):355-8.
5. Wood MJ. History of varicella zoster virus. *Herpes.* 2000;7(3):60-5.
6. Weller TH. Historical perspective. En: Arvin A, Gershon A, editores. *Varicella-Zoster Virus, virology and clinical management.* 1ª edición. Cambridge: Editorial Cambridge University Press. 2000. P 9-24.
7. Schönrich G, Raftery MJ. Dendritic cells as Achilles’ hell and Trojan horse during varicella zoster virus infection. *Front Microbiol.* 2015;6(147).

8. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, *et al.* Varicella zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. BJOG. 2011;118(10):1155-62.
9. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Wkly Epidemiol Rec. 2014;89(25):265-87.
10. WHO.int [Internet]. Suiza. Background paper on varicella vaccines - SAGE working group [Actualizado en abril de 2014; última consulta en octubre de 2015]. Disponible en:  
[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations\\_back-ground\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_back-ground_docs/en/).
11. Richard VS, John TJ, Kenneth J, Ramaprabha P, Kurubilla PJ, Chandy GM. Should health care workers in the tropics be immunized against varicella? J Hosp Infec. 2001;47(3):243–5.
12. Lozano R, Naghavi , Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a sistematic analisys for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095-128.

13. WHO.int [Internet]. Suiza. Varicella disease burden and varicella vaccine [Actualizado en abril de 2014; última consulta en julio de 2015]. Disponible en:  
[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2\\_SAGE\\_April\\_VZV\\_Seward\\_Varicella.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_SAGE_April_VZV_Seward_Varicella.pdf?ua=1)
14. European Centre of Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. Estocolmo. 2015. Disponible en  
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>
15. Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Mølbak K. Varicella in Europe – A review of the epidemiology and experience with vaccination. Vaccine. 2015;33(21):2406-13.
16. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. BMC Med. 2009;7:26.
17. Wutzler P, Neiss A, Banz K, Goertz A, Bisanz H. Can varicella be eliminated by vaccination? Potential clinical and economic effects of universal childhood varicella immunisation in Germany. Med Microbiol Immunol. 2002;191(2):89-96.

18. Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, Matter L, Muhlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine*. 2001;19(23-24):3097-103.
19. Fleming DM, Schellevis FG, Falcao I, Alonso TV, Padilla ML. The incidence of chickenpox in the community. Lessons for disease surveillance in sentinel practice networks. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(11):1023-7.
20. Silhol R, Alvarez FP, Arena C, Amoros JP, Flahault A, Hanslik T, et al. Micro and macro population effects in disease transmission: the case of varicella. *Epidemiol Infect*. 2010;138(4):482-90.
21. Gabutti G, Rota MC, Guido M, De Donno A, Bella A, Ciofi degli Atti ML, et al. The epidemiology of varicella zoster virus infection in Italy. *BMC Public Health*. 2008;8:372.
22. Fleming DM, Schellevis FG, Falcao I, Alonso TV, Padilla ML. The incidence of chickenpox in the community. Lessons for disease surveillance in sentinel practice networks. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(11):1023-7.
23. Nicolosi A, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Cantarutti L, Giaquinto C. The incidence of varicella: correction of a common error. *Epidemiology*. 2003;14(1):99-102.

24. Díez-Domingo J, Arístegui J, Calbo F, González-Hachero J, Moraga F, Pena Guitian J, *et al.* Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *Vaccine*. 2003;21(23):3236-9.
25. Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, Arigliani R, Gangemi M, Chiamenti G, *et al.* Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(8):763-8.
26. Baldo V, Baldovin T, Russo F, Busana MC, Piovesan C, Bordignon G, *et al.* Varicella: epidemiological aspects and vaccination coverage in the Veneto Region. *BMC Infect Dis*. 2009;9:150.
27. Valerio L, Escriba JM, Fernández-Vázquez J, Roca C, Milozzi J, Solsona L, *et al.* Biogeographical origin and varicella risk in the adult immigration population in Catalonia, Spain (2004-2006). *Euro Surveill*. 2009;14(37).
28. Pérez-Farinós N, Ordobas M, García-Fernández C, García-Comas L, Canellas S, Roderó I, *et al.* Varicella and herpes zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004. *BMC Infect Dis*. 2007;7:59.
29. Arama V, Rafila A, Streinu-Cercel A, Pistol A, Bacruban R, Sandu R, *et al.* Varicella in Romania: epidemiological trends, 1986-2004. *Euro Surveill*. 2005;10(8):e050811.6.

30. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalisation and mortality rates. *Epidemiol Infect.* 2002;129(3):599-606.
31. de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den Hof S, de Wit A, *et al.* The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine.* 2006;24(18):3946-52.
32. García Cenoz M, Castilla J, Montes Y, Morán J, Salaberri A, Elía F, *et al.* Incidencia de la varicela y el herpes zóster antes de la introducción de la vacunación sistemática infantil en Navarra, 2005-2006. *An Sist Sanit Navarra.* 2008;31(1):71-80.
33. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, *et al.* Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2001;127(2):305-14.
34. Dubos F, Grandbastien B, Hue V, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect.* 2007;135(1):131-8.
35. Theodoridou M, Laina I, Hadjichristodoulou C, Syriopoulou V. Varicella-related complications and hospitalisations in a tertiary pediatric medical center before vaccine introduction. *Eur J Pediatr.* 2006;165(4):273-4.

36. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004;22(29-30):3947-51.
37. Guillen JM, Samaniego-Colmenero MdL, Hernández-Barrera V, Gil A. Varicella paediatric hospitalisations in Spain. *Epidemiol Infect*. 2009;137(4):519-25.
38. Bonhoeffer J, Baer G, Muehliesen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB, *et al*. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2005;164(6):366–70.
39. Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, Fischer R, Belohradsky BH, v Kries R, *et al*. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):119–24.
40. Bonsignori F, Chiappini E, Frenos S, Peraldo M, Galli L, de Martino M. Hospitalization rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population. *Infection*. 2007;35(6):444–50.
41. Bilcke J, Ogunjimi B, Marais C, de Smet F, Callens M, Callaert K, *et al*. The health and economic burden of chickenpox and herpes zoster in Belgium. *Epidemiol Infect*. 2012;140(11):2096–109.



42. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la varicela y el herpes zóster en España 1998-2012. Disponible en:  
[http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela\\_HZ\\_1998-2012.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela_HZ_1998-2012.pdf).
43. van Lier A, van der Maas N, Rodenburg G, Sanders E, de Melker H. Hospitalisation due to varicella in the Netherlands. BMC Infect Dis. 2011;11:85.
44. Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of primary varicella hospitalisations in Spain. Vaccine. 2001;20(3-4):295-8.
45. Grimpel E, Levy C, de La Rocque F, Cohen R, Soubeyrand B, Caulin E, *et al*. Paediatric varicella hospitalisations in France: a nationwide survey. Clin Microbiol Infect. 2007;13(5):546-9.
46. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpaa R. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. BJOG. 2005;112(1):50-6.
47. Sauerbrei A, Wutzler P. [Varicella during pregnancy. 1: Epidemiology and clinical aspects]. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129(38):1983-6.

48. Quinlivan M, Hawrami K, Barrett-Muir W, Aaby P, Arvin A, Chow VT, *et al.* The molecular epidemiology of varicella-zoster virus: evidence for geographic segregation. *J Infect Dis.* 2002;186(7):888-94.
49. Suárez González A, Otero Guerra L, De La Guerra GV, La Iglesia Martínez P, Solís Sánchez G, Rodríguez Fernández A. Prevalencia de la inmunidad frente al virus de la varicela y al parvovirus B19 en gestantes en Gijón. *Med Clin (Barc).* 2002;119(5):171-3.
50. Varicela. En Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría [Actualizado en marzo de 2015; última consulta en octubre de 2015]. Disponible en <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>.
51. Martínón Sánchez JM, Martínez Soto S, Martínón-Torres F, Martínón Sánchez F. Sintomatología de la varicela. *An Pediatr.* 2003;59(supl 1):14-7.
52. Moraga-Llop F. Complicaciones de la varicela en el niño inmunocompetente. *An Pediatr.* 2003;59(supl 1):18-26.
53. Alfayate Miguélez S, Mensalvas Ruíz AI. Complicaciones de la varicela. *An Pediatr Contin.* 2011;9(5):281-7.

54. Spackova M, Muehlen M, Siedler A. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):884-6.
55. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*. 2001;108(5):e79.
56. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):26-30.
57. Pahud BA, Glaser CA, Dekker CL, Arvin AM, Schmid DS. Varicella zoster disease in the central nervous system: Epidemiological, clinical and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2011;203(3):316-23.
58. Science M, MacGregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A. Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *J Pediatr*. 2014;165(4):779-85.
59. Chiang F, Panyaping T, Tedesqui G, Sossa D, Costa Leite C, Mauricio C. Varicella-zoster CNS vascular complications. A report of four cases and a literature review. *Neuroradiol J*. 2014;27(3):327-33.

60. Bozzola E, Bozzola M, Tozzi AE, Calcaterra V, Longo D, Kryzistofiak A, et al. Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2014;40:57-61.
61. Socan M, Blasko M. Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996 - 2005. *Euro Surveill.* 2007;12(2):13-6.
62. Huici-Sánchez M, Escuredo-Argullós L, Trenchs-Sáinz de la Maza S, Luaces-Cubells C. Enfermedad cerebrovascular en Pediatría. Experiencia de un servicio de urgencias. *Rev Neurol.* 2014;59(3):106-10.
63. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalized children in UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2007;92(12):1062-6.
64. Varicela en el niño inmunodeprimido. En Álvarez García F, Moreno Pérez D, autores. Manejo actual del paciente con varicela. Casos clínicos comentados. 1ª edición. Madrid: 2012; Enfoque Editorial S. C. P 51-5.
65. Roderick M, Finn A, Ramanan AV. Chickenpox in the immunocompromised child. *Arch Dis Child.* 2012;97(7):587-9.

66. Weigerling V, Schick J, Beer M, Weissbrich B, Gattenlhöner B, Grischick HJ, et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr.* 2011;11:31.
67. Salvia MD, Álvarez E, Bosch J, Goncé A. Infecciones congénitas. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología [Actualizado en 2008; consultado en octubre 2015]. Disponible en:  
[http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_0.pdf)
68. Pastuszek AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Eng J Med.* 1994;330(13):901-5.
69. Carazo Gallego B, Rivera Cuello M. Varicela. En: Guía Esencial de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. Jurado Oríz A, Urda Cardona A, Núñez Cuadros E, editores. 1ª edición. Madrid: Panamericana;2011. P 435-41.
70. Aciclovir. En: Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, editores. Manual de prescripción pediátrica. 14ª edición. Lexicomp;2008. P 59-62.
71. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Edición 2015. Aciclovir [consultado en julio de 2015]. Disponible en:  
<http://pediamecum.es/aciclovir/>

72. Singh NP, Shah HR, Aggarwal N, Jha LK, Behura S. Valacyclovir associated neurotoxicity in a patient on dialysis. *Indian J Nephrol.* 2014;24(2):128-9.
73. Boykin KM, Kernan W, Tarchini G, Lurix E. Neurotoxicity associated with standard doses of valacyclovir in renal insufficiency. *Hosp Pharm.* 2011;46:774-8.
74. Gloria Ruíz Roso AG, Fernández-Lucas M, Díaz-Domínguez M, Teruel-Biones JL, Quereda C. Neurotoxicidad por aciclovir-valaciclovir en enfermos con insuficiencia renal. *Nefrología.* 2012;32(1):114-5.
75. Centers for Diseases Control and Prevention. Chickenpox (Varicella). Prevention and treatment [última consulta en octubre de 2015]. Disponible en:  
<http://www.cdc.gov/chickenpox/about/prevention-treatment.html>
76. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(4):209-17.
77. Inmunoglobulinas: indicaciones, dosificación y seguridad. En Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría [Actualizado en marzo de 2015; última consulta en octubre de 2015]. Disponible en <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>.

78. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*. 1974;2:1288-90.
79. Centers for Diseases Control and Prevention. Chickenpox (Varicella). Managing people at risk for severe varicella [Última consulta en octubre de 2015]. Disponible en:  
<http://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/persons-risk.html>.
80. Australian Government. Department of health. Passive immunisation using immunoglobulin preparation. The Australian Immunisation handbook, 10ª edición [Actualizado en julio de 2015; última consulta en octubre de 2015]. Disponible en:  
<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part5~handbook10-5-1>.
81. Ficha técnica de Varivax® (última actualización en diciembre de 2013). Disponible en:  
[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/65709/FT\\_65709.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/65709/FT_65709.pdf).
82. Ficha técnica de Varilrix® (última actualización en octubre de 2015). Disponible en:  
[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61671/FT\\_61671.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61671/FT_61671.pdf).

83. Ficha técnica Adiro® (última actualización en noviembre de 2012).

Disponible en:

[http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62824/FT\\_62824.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62824/FT_62824.pdf).

84. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, *et al.*

Safety of vaccines used for routine immunization of US children: A systematic review. *Pediatrics*. 2014;54(2):325-37.

85. Peña-Rey I, Pérez-Farinós N, Cortés-García M, Amela-Heras C.

Coste-efectividad de la vacunación frente a varicela en adolescentes en España. *Gac Sanit*. 2004;18(4):287-94.

86. Lenne X, Díez Domingo J, Gil A, Ridao M, Lluch, JA, Dervaux B.

Economic evaluation of varicella vaccination in Spain. Results of a dynamic model. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6980-9.

87. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global

summary [último consulta en octubre de 2015]. Disponible en:

[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/schedules](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules)

88. ECDC Vaccine Schedule [última consulta en octubre de 2015].

Disponible en:

<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.



89. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

¿Qué pasa con la vacuna de la varicela? Junio de 2014. Disponible en:

<http://vacunasaep.org/profesionales/que-pasa-con-la-vacuna-de-la-varicela>.

90. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota de prensa.

Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3735>.

91. Ayuntamiento de Málaga. Gestión Tributaria. Estadísticas de Población.

Disponible en:

[http://gestrisam.malaga.eu/portal/menu/seccion\\_0010/secciones/subSeccion\\_0001](http://gestrisam.malaga.eu/portal/menu/seccion_0010/secciones/subSeccion_0001).

92. Rhein L, Fleisher GR, Harper MB. Lack of reduction in hospitalizations and emergency department visits for varicella in the first 2 years post-vaccine licensure. *Pediatr Emerg Care*. 2001;17(2):101-3.

93. Instituto Nacional de Estadística. Padrón. Población por municipios.

Disponible en:

<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/&file=inebase>.

94. Bialek SR, Perella D, Zhang J, *et al.* Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1134-e1140.
95. Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis L, Fireman B, Black S, *et al.* Impact of vaccination in the epidemiology of varicella: 1995 – 2009. *Pediatrics*. 2014;134(1):24-30.
96. Bechini A, Boccalini s, Baldo V, Cocchio S, Castiglia P, Tolinda G, *et al.* Impact of universal vaccination against varicella in Italy. Experience from eighth italian regions. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):63-71.
97. García Cenoz M, Martínez-Artola M, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1172-6.
98. García Cenoz M, Castila J, Chamorro J, Martínez-Baz J, Martínez-Artola V, Irisarri F, *et al.* Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Eurosurveillance*. 2013;18(32):20552-7.

99. Staat MA, Meinen-Derr MJ, Welch T, Roberts NE, Jamison L, Gerber MA, *et al.* Varicella-related hospitalization and emergency department visit rates, before and after introduction of varicella vaccine, among white and black children in Hamilton County, Ohio. *Pediatrics*. 2006;117(5):e833-e839.
100. Wormsbecker AE, Wang J, Rosella LC, Kwon JC, Seo SY, Crowcroft NS, *et al.* Twenty years of medically-attended pediatric varicella and herpes zoster in Ontario, Canada: A population-based study. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0129483.
101. Peña-Rey Lorenzo I, Martínez de Aragón y Esquivas MV, Villaverde Hueso A, Terres Arellano M, Alcalde Cabrero E, Suárez Rodríguez B. Epidemiología de la varicela en España en los periodos pre y post vacunación. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83(5):711-24.
102. Pérez-Solís D, Pardo de la Vega R, Prieto Espuñes S, Callejo Ortea A. Hospitalizaciones por varicela en niños. *Bol Pediatr*. 2001;41:175-81.
103. Piqueras Arenas AI, Otero Reigada MC, Pérez-Tamarit D, Asensi Botet F, Diosdado Ortín N, Santos Duránte M. Hospitalizaciones por varicela en el Hospital Infantil La Fe (Valencia 2001-2004). *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(2):120-4.

104. Pérez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza J, Azkunaga B, Urtiz J, Sarasua A, *et al.* Hospitalizaciones por complicaciones de la varicela en niños menores de 15 años. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59(3):229-33.
105. Guzmán Laura KP, Periañez Vasco A, Falcón Neyra MD, Santander Croche B. Hospitalizaciones por varicela en un hospital de tercer nivel. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(6):399-403.
106. Papaloukas O, Giannouli G, Papaevangelou V. Successes and challenges in varicella vaccine. *Ther Adv Vaccines*. 2014;2(2):39-55.
107. Ríaza Gómez M, De la Torre Espí M, Mencía Bartolomé M, Molina Cabañero JC, Tamariz-Martel Moreno A. Complicaciones de la varicela en niños. *An Esp Pediatr*. 1999;50(3):259-62.
108. Moraga FA, Domínguez A, Roca J, Jané M, Torner N, Salleras L, *et al.* Paediatric complications of varicella requiring hospitalization. *Vacunas*. 2000;72:106-11.
109. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. *An Esp Pediatr*. 2001;55(1):30-8.

110. Gil-Prieto R, García-García R, San-Martín M, Gil-de-Miguel A. Varicella vaccination coverage inverse correlation with varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine*. 2014;32(52):7043-6.
111. Marin M, Zang JX, Seward JF. Near Elimination of Varicella Deaths in the US After Implementation of the Vaccination Program. *Pediatrics*. 2011;128(2):214-20.
112. Gil-Prieto R, Walter S, González-Escalada A, García-García L, Marín-García P, Gil-de-Miguel A. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. *Vaccine*. 2014;32(2):277-83.
113. Hernández-Bou S, Álvarez Álvarez C, Campo Fernández MN, García Herrero MA, Gené Giralt A, Giménez Pérez M, *et al.* Hemocultivos en urgencias pediátricas. Guía práctica de recomendaciones: indicaciones, técnica de extracción, procesamiento e interpretación. *An Esp Ped (Barc)*. 2015. Pendiente de publicación.
114. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editores. Red Book 2015: Record of the comitee on infectiuos diseases. 30ª edición. Illinois: Elk Grove Village; 2015.

115. Tatarelli P, Garnero M, Del Bono V, Camera M, Schenone A, Grandis M, et al. Guillain-Barré syndrome following chickenpox: a case series. *Int J Neurosci*. 2015. Pendiente de publicación.
116. Ferreira H, Dias A, Lopes A. Acute peripheral facial palsy after chickenpox: a rare association. *Case Rep Pediatr*. 2014;754390.
117. Mayer JL, Beardsley DS. Varicella-associated thrombocytopenia: Autoantibodies against platelet surface glycoprotein v. *Pediatr Res*. 1996;40(4):615-9.
118. O'Learly ST, Glanz JM, McClure DL, Akhtar A, Daley MF, Nakasoto C, *et al*. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;129(2):248-55.
119. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1158-62.
120. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Request [última consulta en octubre 2015]. Disponible en:  
<http://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D8;jsessionid=2EE3F63FA00E1FF4CDAD5262BD507E5D>.

121. Lloreda-García JM, Martínez-Ferrández C, Gil-Sánchez S, Ibáñez-Micó S. Síndrome de la varicela congénita y herpes zoster neonatal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(10):705-6.
122. Vela-Enríquez F, Sánchez-Vázquez AR, Cañabate-Reche F, Vicente Pintor A, Benavides Román, R. Insuficiencia renal aguda por aciclovir, ¿un efecto secundario infraestimado? *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(2):171-4.
123. Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, Peterson T, Child J, Siparsky G, et al. Intravenous acyclovir and renal dysfunction in children: a matched case control study. *J Pediatr*. 2015;166(6):1462-8.
124. Leung J, Bialek SR, Marin M. Trends in varicella mortality in the United States: Data from vital statistics and the national surveillance system. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(3):662-8.
125. Los pediatras afirman que el fallecimiento por varicela de la niña de Treviño podría haberse evitado con la vacuna. *La Voz de Galicia*. 24 de marzo de 2014. Disponible en:  
<http://www.lavozdeg Galicia.es/noticia/espana/2014/03/24/pediatras-afirman-fallecimiento-varicela-nina-trevino-haberse-evitado-vacuna/00031395662488157624404.htm>.

126. Rioja Andueza I. Los padres de la niña fallecida de Treviño denuncian por negligencia a los servicios de salud. El Mundo. 26 de marzo de 2014. Disponible en:  
<http://www.elmundo.es/espana/2014/03/26/533223daca47413d268b4599.html>.
127. Fonseca Capdevilla E. Dermatitis atópica. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Dermatología [Actualizado en 2007; última consulta en julio de 2015]. Disponible en:  
<http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/dermatopica.pdf>.



